

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 45 Sayı/Issue 2 Mart/March 2023

Eskişehir Osmangazi University Publications

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Doç.Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Doç.Dr.Eray ATALAY Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Etik Editörü

Doç. Dr. Nilüfer DEMİRİSOY

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Dr.Öğr.Üyesi Evin KOCATÜRK

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru KARAKOÇ

Dr.Öğr.Üyesi İmran Gökçen

YILMAZ KARAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

Danışma Kurulu

Prof.Dr.Armağan
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. Demet İLHAN
ALGIN,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Fatih YAŞAR,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hilal KAYA
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.İlknur AK
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye
Doç. Dr. Muhammed
DURAL,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr. Nurdan ACAR,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Selçuk
DİŞİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Tufan ÖGE,
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Doç.Dr.Bilgin
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cüneyt
ÇALIŞIR,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Didem
ARSLANTAŞ,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi.Emre
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hüseyin Haluk
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Merih ÖZGEN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Nazife Şule Yaşar
BİLGE,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nurettin
ERBEN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Sevilhan
ARTAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Tuba
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Yazarları Bilgilendirme

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/ files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da ayni yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Orjinal makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

Orjinal Makaleler, Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu bildirimi, Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Editöre mektup, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanır ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır.

Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfason sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8–9.

Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8–9.

Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15–17; Philadelphia, PA.

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480 Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

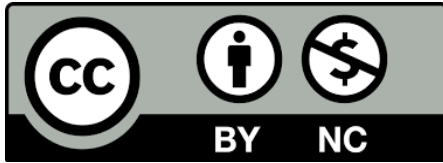
Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik

Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com



ULAKBİM TR Dizin (<https://cobim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinklenen-dergi-listesi/>)

Index Copernicus (<https://indexcopernicus.com>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://okdrji.abp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

151-160

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması

Pınar Hamurcu, İrem Nur Şahin, Nazlı Batar, Abdullah Çelik

161-171

The Effect of Berberine on the Prevention and/or Treatment on Cyclophosphamide-Induced Testicular Damage in Rats

Hakan Altuntas, Mahmut Özdemir, Nuşin Harmancı, Semra Yiğitaslan, Varol Şahintürk

172-179

İmmünglobulin A Vaskülit Nüksü ile İlişkili Risk Faktörleri

Merve Cansu Polat, Zahide Ekici Tekin, Elif Çelikel, Vildan Güngörer, Tuba Kurt, Nilüfer Tekgöz, Müge Sezer, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun, Melike Mehveş Kaplan, Nimet Öner, Banu Çelikel Acar

180-187

Investigation of the Frequency and Significance of Gastric Metaplasia in Duodenal Biopsy Materials of Untreated Pediatric Celiac Patients

Funda Canaz, Damla Oflas, Evrim Yılmaz, Deniz Arık Yusuf Aydemir, Zeren Barış, Hülya Özen

188-197

Evaluation of the Validity and Reliability of the Turkish Version of the Perceived Vulnerability to Disease Scale

Egemen Unal, Arzu Ozlem, Mehmet Enes Gokler

198-208

Outcomes with Additional Mirror Therapy to Rehabilitation Protocol in Patients with Shoulder Impingement Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Study

Merve Akdeniz Leblebici, Fatma Yaman, Dilan Bulut Özkaya

209-221

OKB Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Belirtilerinin, Anne Baba Tutumları ve Algılanan Evlilik Çatışması ile İlişkisi
İrem Damla Çimen, Sinem Yavuz, Şeyma Nur Kalaycı, Merve Dilli Gürkan, Aysel Denктаş Özdemir, Bülbül Aliyeva, Nursu Çakın Memik

222-229

Evaluation of Early and Late Clinical, Radiological and Scintigraphic Datas After Laparoscopic Pyeloplasty in Ureteropelvic Junction Obstruction Üreteropelvik

Çiğdem Arslan Alıcı, Mehmet Surhan Arda, Umut Alıcı, Hüseyin İlhan, Baran Tokar

230-235

The Optimal Time of Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Collection for Autologous Transplantation May Be Predicted By Immature Granulocytes and Nucleated Red Blood Cells

Evin Kocaturk, Eren Gunduz, Huseyin Kayadibi, Hava Uskudar Teke, Ibrahim Ozkan Alatas

236-244

Evaluation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Cases: Clinical Features and Cardiologic Findings

Yalçın Kara, Mahmut Can Kızıl, Gürkan Bozan, Eylem Kırıl, Ayşe Sülü, Pelin Köşger, Ömer Kılıç, Birsen Uçar, Ener Çağrı Dinleyici

245-251

Meme Koruyucu Cerrahi'lerde Torakal Paravertebral ve Erektör Spina Plan Bloğunun Postoperatif Opioid Tüketimi ve Analjezi Etkinliğinin Karşılaştırılması

Nükhet Sivriköz, Ebru Emre Demirel, Özlem Turhan, Dilan Büyük, Zerrin Sungur

252-258

HPV Testi Pozitif, Servikal Sitolojisi Negatif Hastaların Kolposkopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fatma Nurgül Taşgöz, Nergis Kender Ertürk, Mehmet Özkanlı, Anıl Ertürk

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

259-268

Marjinal Zon Lenfomalı Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Fatih Yaman, Nur Oğuz Davutoğlu, Filiz Yavaşoğlu, Neslihan Andıç, Hava Üsküdar Teke, Eren Gündüz

269-274

Determination of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Healthcare Service Providers on Sorting of Biomedical Wastes

Elif Doyuk Kartal

275-281

Is Procalcitonin An Accurate Marker in the Diagnosis of Acinetobacter-Induced Bacteremia?

Ayşegül Seremet Keskin, Elif Sarıönder Gencer, Gülsüm İnce Toprak, Kübra Demir Önder

282-289

Beliefs About Depression and Antidepressants: is There a Relationship with Attachment Style or Personality Characteristics?

İmran Gökçen Yılmaz Karaman, Melike Ezerbolat Özateş

290-300

Evaluation of the Relationship Between ABO Blood Group Distribution and Clinical Features in Long-Term COVID-19 Patients: A Retrospective Study

Yaşar Bildirici, Anıl Uçan, Şebnem Eker Güvenç, Uğur Bilge

Olgu Sunumları/ Case Reports

301-305

Ogilvie's Syndrome Secondary to Parkinson's disease: A Dangerous Misdiagnosis

Aydan Topal, Nazlı Durmaz Çelik, Serhat Özkan

306-310

Spiral Groove Entrapment Neuropathy Due to Overuse of the Triceps: A Case Report

Burcu Ortanca, Onur Armağan

Derlemeler/ Reviews

311-320

Periodontal Debridmanda Farklı Yaklaşımlar

Didar Betül Doğan, Didem Özkal Eminoğlu, Oğuzhan Maden

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması

The Validity and Reliability of the Turkish Form of the Dieting Self-Efficiency Scale

¹Pınar Hamurcu, ¹İrem Nur Şahin, ²Nazlı Batar, ³Abdullah Çelik

¹İstanbul Kent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Samsun, Türkiye

Özet

Bu çalışmada Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği'nin (DÖYÖ) Türkçe Formu'nun geçerlilik ve güvenilirliğini ortaya koymak amaçlanmıştır. Metodolojik araştırma tasarımı kullanılan çalışma, 2021-2022 akademik yılında Üsküdar Üniversitesi'nde 475 katılımcıyla yürütülmüştür. Google Formlar'da yapılandırılmış bir anket aracılığıyla Bilgi Formu, Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği ve Genel Öz Yeterlilik Ölçeği uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede iç tutarlılık katsayısı, faktör analizleri ve korelasyonları IBM SPSS26* yazılımı ile yapılmıştır. DÖYÖ'nün 146 kişi ile yürütülen pilot çalışmasında, Cronbach's Alpha değeri 0.787 bulunarak, ölçeğin oldukça güvenilir olduğu ve ölçekten madde çıkartılmadan, geçerlilik analizine uygun olduğu belirlenmiştir. Asıl çalışmanın Açıklayıcı Faktör Analizi'nde, Kaiser-Mayer-Olkin değeri 0.907 ile örneklem hacminin süper düzeyde yeterli olduğu ve Bartlett Küresellik testi ile $\chi^2=1107.066$ ve $p=0.000$ düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur. Faktör yükleri >0.20 , öz değerleri >1 olan ve toplam varyansın %67.44'ünü açıklayan 3 faktörlü bir yapı saptanmıştır. Çalışmanın Doğrulayıcı Faktör Analizi'nde 11 maddelik versiyonun uyum iyiliği indeksleri RMSEA=0.022; CFI=0.997; GFI=0.992; NFI=0.981; SRMR=0.054; AGFI=0.987; $\chi^2/df=1.126$ olarak yeterli uyum gösterdiği saptanmıştır. İç tutarlılık analizinde Cronbach's Alpha katsayısı 0.900 olarak bulunmuştur. Diyet öz yeterliliğini ölçmeye yarayan Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği'nin (DÖYÖ) Türkçe Formu'nun geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Geçerlilik; Güvenilirlik; Beslenme ve yeme bozuklukları; Yeme alışkanlığı; Öz yeterlik

Abstract

The validity and reliability the Dieting Self-Efficiency Scale (DIET-SE) in Turkish as aimed. The study, using a methodological research design, was carried out with 475 participants at Üsküdar University in the 2021-2022 academic year. Sociodemographic questions, the Dieting Self-Efficiency Scale and the General Self-Efficacy (GSE) Scale were applied through a structured questionnaire created in Google Forms. In the statistical analyses, internal consistency coefficient, factor analyzes and correlations were made with IBM SPSS26* software. In the pilot study of DÖYÖ conducted with 146 participants, Cronbach's Alpha value was 0.787, and it was determined that the scale had highly reliability and suitable for validity analysis without removing any items. In Explanatory Factor Analysis of main study, Kaiser-Mayer-Olkin value was 0.907, sample size was super level sufficient, and Bartlett Sphericity Test was statistically significant at the level of $\chi^2=1107.066$ and $p=0.000$. Consequently, a 3-factor structure was revealed with factor loads >0.20 and eigenvalues >1 , explaining 67.44% of total variance. In the Confirmatory Factor Analysis of study, the goodness of fit indices of 11-item version were RMSEA=0.022; CFI=0.997; GFI=0.992; NFI=0.981; SRMR=0.054; AGFI=0.987; $\chi^2/df=1.126$ so it was determined that showed sufficient fit. In the internal consistency analysis, Cronbach's Alpha coefficient was found to be 0.900. The Turkish version of the Dieting Self-Efficiency Scale which can be used to measure dieting self-efficiency, has been shown to be valid and reliable in Turkish population.

Keywords: Validity; Reliability; Feeding and eating disorders; Eating behavior; Self efficacy

Correspondence:

Pınar HAMURCU
İstanbul Kent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
e-mail: pinarham@gmail.com

Received 16.09.2022 Accepted 08.11.2022 Online published 10.11.2022

Hamurcu P, Şahin İN, Batar N, Çelik A, The Validity and Reliability of the Turkish Form of the Dieting Self-Efficiency Scale, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):151-160 Doi: 10.20515/otd.1176057

1. Giriş

Öz yeterlilik, bireyin muhtemel koşulları idare etmek için gerekli olan eylemleri düzenleme ve yürütme yeteneklerine karşı inancı olarak tanımlanmıştır (1). Bandura'ya (1986) göre, davranış değişikliğinde, öz yeterlilik inancı önemli rol oynamaktadır (2). Diyet öz yeterliliği, bireylerin “sağlıklı beslenme davranışlarını benimsemek için sahip oldukları becerileri kullanabileceklerine dair güven” duygusunu ifade eder (3). Örneğin vücut ağırlığı kaybı sağlamak isteyen bir birey, kendisine lezzetli ve kalori değeri yüksek olan yiyecekler teklif edildiğinde dahi, hedefine odaklanarak bu teklifleri reddedebileceğine veya yediklerini sınırlandırabileceğine inanırsa, diyetine bağlı kalmak için daha fazla çaba gösterecektir (4,5).

Yeme alanına uyarlandığında, diyet öz yeterliliği, bireyin mevcut vücut ağırlığını kaybetmek veya korumak için bir diyetle bağlı kalabileceğine olan inancı olarak tanımlanmaktadır (6). Dennis ve ark. (1996)'nın zayıflama programlarına katılan kadın bireylerden oluşan bir örnekleme yaptıkları çalışmada, diyet öz yeterliliği yüksek olan bireylerin, düşük olan bireylere kıyasla, vücut ağırlığı kaybının daha fazla olduğu ve ağırlık kontrol uygulamalarına katılma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Çocuklarla yapılan bir çalışmada ise öz yeterlilik düzeyi yüksek olan çocukların fiziksel olarak daha aktif, yeme tutumlarının ise daha sağlıklı olduğu görülmüştür (8). Latner ve ark. (2013)'nin vücut ağırlığı kaybı sürecine odaklandıkları çalışmada, yüksek öz yeterliliğe sahip bireylerin diyet zorluklarının ve engellerinin üstesinden gelebileceklerine inandıkları belirtilmiştir. Buna bağlı olarak da bu kişilerin zayıflama ile ilgili hedeflerine bağlı kalmak için daha fazla çaba gösterdikleri bildirilmiştir (9).

Diyet öz yeterliliği duygudurumlar, sosyal faaliyetler ve yiyeceklerle erişim kolaylığı gibi durumlardan etkilenmektedir (10). Yapılan bir sistematik derlemede, bireylerin değişen duygudurumlarının, besin tüketiminde önemli rol oynadığı ve üzüntü, öfke, stress gibi olumsuz duygularla karşılaşan bireylerin bu gibi durumlarla başa çıkmak için yiyecekleri

kullanma veya aşırı yeme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (11). Aile veya arkadaşlarla yemeğe çıkma, toplantı, parti gibi sosyal faaliyetler de, yiyecek alımını arttırarak/azaltarak, yeme davranışına etki etmektedir (12). Yapılan derlemelerde, tanıdık insanlarla yemek yiyen bireylerde sosyal rahatlıkla birlikte besin alımında artma görülürken, yabancı kişilerle yemek yiyen veya sosyal baskılarla kısıtlanmış olan bireylerde yiyecek alımında sınırlama görülebileceği öne sürülmektedir (13,14).

Bireylerin farklı durumlardaki öz yeterliliklerini değerlendirmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Beslenme alanında yaygın olarak kullanılan öz yeterlilik ölçekleri, “Yeme Öz Yeterlilik Ölçeği” (ESES; 15) ve “Duruma Dayalı Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği”dir (SDSS; 6). Bu ölçekler belli bir durum karşısında gösterilen davranışı değerlendirirler. Fakat ülkemizde bu ölçeklerin geçerliliği henüz yapılmamıştır. Bir diğeri, Schwarzer ve Jerusalem aracılığıyla 1979 yılında geliştirilen “The General Self-Efficacy Scale”, zor durumlarla başa çıkma konusundaki genel yeteneğe ilişkin öz inançları değerlendirmek için tasarlanmıştır. Ayrıca, zayıflama programına giren bireyler de dahil olmak üzere öz yeterlilik duygusunu ölçmek için kullanılabilir (16). Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Aypay tarafından (2010) “Genel Öz Yeterlilik Ölçeği” (GÖYÖ) olarak uyarlanmıştır (17).

2. Gereç ve Yöntemler

Araştırmada metodolojik araştırma tasarımı kullanılmıştır. Araştırmanın evrenini Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde 2021-2022 akademik yılında kayıtlı olan 3656 üniversite öğrencisi oluşturmaktadır. Kass ve Tinsley (19) örneklem sayısı 300'den az ise, örneklem büyüklüğünün, ölçekteki soru sayısının 5-10 katı olması gerektiğini, Kline (20) ise güvenilir faktör analizleri çıkartabilmek amacıyla genellikle, örneklemin 200 kişi olmasının yeterliliğini belirtmiştir. Buradan hareketle, 11 maddelik DÖYÖ için örneklem büyüklüğü 475 katılımcı olmak üzere, yeterli sayı sağlanmıştır. Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA) ve Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA)'nin, farklı örneklemlere

uygulanması önerileri doğrultusunda (21) randomizasyon tekniğiyle 475 kişilik örneklemin 220 katılımcısı ile AFA ve 255 katılımcısı ile ise DFA yapılmıştır.

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 61351342/Kasım 2021-42 sayı ve 29.11.2021 tarihli "Etik Kurul Onayı" ile "The Diet Self-Efficacy Scale" ölçek sahibi Bärbel Knäuper'den özgün formun Türkçe'ye uyarlanması için e-posta aracılığıyla onay alınmıştır.

Araştırmanın dahil edilme kriterleri; gönüllü olmak, 18 yaş ve üzerinde olmak, Üsküdar Üniversitesi'nde 2021-2022 akademik yılında kayıtlı olmak, anketi dolduracak kadar bilgisayar programları kullanabiliyor olmaktır. Araştırmanın dışlanma kriterleri ise dahil edilme kriterlerini karşılamamak ve tanısı konulmuş bir psikiyatrik hastalığa sahip olmaktır.

Dünyanın ve ülkemizin içinde bulunduğu Covid-19 pandemi süreci nedeniyle veriler, Aralık 2021–Mart 2022 tarihleri arasında, demografik özellikleri sorgulayan (yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler gibi) Bilgi Formu, Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ) ve Genel Öz Yeterlilik Ölçeği (GÖYÖ) Google Formlar aracılığıyla online olarak uygulanmasıyla elde edilmiştir. Online anket linki, sınıf temsilcileri aracılığıyla öğrenci "whatsapp" gruplarında paylaşılarak katılımcılara ulaştırılmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır ve çalışma "Helsinki Deklarasyonu"na uygun şekilde yürütülmüştür.

Anketin çeviri ve kültürel adaptasyon süreci / dil uyarlaması

Dil uyarlaması için, İngilizce ve Türkçe dillerini iyi derecede bilen "Beslenme ve Diyetetik", "Psikoloji", "Psikiyatri" ve "İngiliz Dili ve Edebiyatı" bölümlerinden akademisyenler tarafından Türkçe/İngilizce ve İngilizce/Türkçe olmak üzere iki yönlü çevirisi eşzamanlı yapılmıştır. Türkçe

çeviriler sonrası dil uyarlamasının tamamlanması için psikolinguistik özelliklerin tartışıldığı iki toplantı ve Beslenme ve Diyetetik alanında uzman 5 farklı kişiden uzman görüşü alınması sonucunda ölçeğin uygulanabilir formu hazırlanmıştır.

Pilot çalışma

Ölçek sorularının kültüre uygun, eşdeğerli şekilde çevrilip çevrilmediğini ve net şekilde anlaşılabilirliği ve yanıtlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, 146 katılımcı ile yürütülen pilot çalışmada, DÖYÖ'nün oldukça güvenilir olduğu görülmüştür (20,21) (Cronbach's Alpha= 0,787). Madde toplam istatistikleri sonuçlarına göre ise, 11 ölçek maddesinin Cronbach's Alpha değerlerinin 0.755 ile 0.782 aralığında oldukça güvenilir olup, faktör yükü <0.30 değeri olan madde olmadığı için ölçekten madde çıkarılması gerekmediği ve herhangi bir düzenleme gerekmeden, hedef örneklem üzerinde DÖYÖ'nün geçerlik ve güvenilirlik analizi için uygun olduğu belirlenmiştir (20,21).

Veri toplama araçları

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ): Orijinal adı "The Dieting Self-Efficacy Scale (DIET-SE)" olan ölçek Stich ve ark. tarafından 2009 yılında, bireylerin diyet konusundaki öz yeterliliklerini değerlendirmek için geliştirilen etkin bir araçtır (18-22). DÖYÖ, 5'li likert tipli, 11 maddeli ve 3 alt faktörlü bir yapıya sahiptir. Bu faktörler; "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecek" (M3, M6, M7, M10), "Sosyal ve İçsel Faktörler" (M1, M2, M5, M9) ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" (M4, M8, M11) şeklindedir. Ölçek maddeleri düz puanlanmaktadır (Hiç emin değilim: 1; Çok eminim:5). Ölçekten toplam 11 ila 55 puan alınmaktadır. Herhangi bir kesim noktası bulunmayan ölçekten alınan yüksek puanlar, diyet öz yeterliliğinin yüksek olduğu şeklinde değerlendirilmektedir.

Genel Öz Yeterlilik Ölçeği (GÖYÖ): Jerusalem ve Schwarzer tarafından ilk olarak 1979 yılında geliştirilen 20 maddelik "General Self-Efficacy Scale", aynı araştırmacılar tarafından 1981'de revize edilerek madde sayısı 10'a düşürülen ölçek, 25'ten fazla dile

uyarlanmıştır (23). Türkçe versiyonu 2010'da Aypay tarafından uyarlanmıştır. GÖYÖ, 4'lü likert tipli, 10 maddeli ve 2 faktörlü bir yapıya sahiptir. "Çaba ve Direnç" faktörü maddeleri zorluklarla mücadele etmekte dirençli olmayı ve çaba göstermeyi; "Yetenek ve Güven" faktörü maddeleri zorluklarla mücadele etmekte kendine güven ve yeteneği değerlendirmektedir. Ölçekteki maddeler düz puanlanmakta ve ölçekten 10 ila 40 aralığında puan alınmaktadır. Ölçekten fazla puan alınması, genel öz yeterliliğin de yüksek olduğu şeklinde değerlendirilmektedir (17).

İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Shapiro-Wilk Testi ile numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kontrol edilmiştir. Numerik değişkenlerin özet istatistikleri ortalama±standart sapma ($\bar{X} \pm SS$), minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Psikometri literatüründe Cronbach's Alpha katsayısı, madde varyanslarına dayanan güvenilirliği belirleme yöntemi olarak kullanılmakta ve iç tutarlılık düzeyine dair bilgi vermektedir. Cronbach's Alpha değeri 0.60- 0.79 arasında ise ölçme aracı oldukça güvenilir, >0.80 ise yüksek güvenilirliğe sahip olarak değerlendirilir (20,21). Örneklem büyüklüğünün yeterliliği "Kaiser-Mayer-Olkin" (KMO) Testi ile değerlendirilmiştir. KMO değeri 0.8-0.9 arası çok iyi düzey şeklinde değerlendirilir. Ölçeğin faktör analizine uygunluğu "Bartlett Küresellik Testi" ile incelenmiştir. Ölçeğin faktör yapısını belirlemek için Açıklayıcı Faktör Analizi (AFA) (çok faktörlü desenlerde açıklanan varyansın %40-%60 aralığında olmasının yeterli olduğu bildirilmektedir) (21) ve Temel Bileşenler Analizi (TBA) (faktör yükü <0.30'nin altında kalan maddelerin varyans değişime etkileri az olduğu için dışlanması gerekmektedir) kullanılmıştır. Ölçek faktörlerinin yapı ve bileşen geçerliliği için ise Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) ve faktör tutma yöntemi olarak "Varimax Döndürme Tekniği" kullanılmıştır (20,21). "Maximum Likelihood Tekniği" ile gerçekleştirilen modelin uygunluğu Root

Mean Square Error Approximation ($0.00 \leq \text{RMSA} \leq 0.05$), Norm ed Fit Index ($0.90 \leq \text{NFI} \leq 1.00$), Comparative Fit Index ($0.90 \leq \text{CFI} \leq 1.00$), Square Root of Mean Square Residual ($\text{SRMR} < 0.10$), Goodness of Fit Index ($0.85 \leq \text{GFI} \leq 1.00$) ve Adjusted Goodness of Fit Index ($0.85 \leq \text{AGFI} \leq 1.00$) uyum ölçütleri ile test edilmiştir (20,21).

Ölçekler arasındaki ilişkiler "Pearson Momentler Çapımı Korelasyon Katsayısı" ile incelenmiştir. Korelasyon katsayısı <0.2: çok zayıf derecede, 0.2-0.4: zayıf derecede, 0.4-0.6: orta derecede, 0.6-0.8: yüksek derecede ve >0.8: çok yüksek derecede korelasyon olarak değerlendirilmektedir (21). İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 ve R Project v3.6.1 yazılımı ile yapılmıştır.

3. Bulgular

Araştırmaya katılan 475 üniversite öğrencisinin %70.6'sının kadın ve %29.4'ünün erkek, yaş ortalamalarının 20.83 ± 3.10 yıl, BKİ (beden kütle indeksi) ortalamalarının $22.27 \pm 3.60 \text{ kg/m}^2$ ve BKİ gruplarına göre %64.3'ünün normal vücut ağırlığında olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin %87.1'i herhangi bir kronik hastalığı olmadığını beyan etmiştir (Tablo 1).

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ) Güvenilirlik Analizi

Bu çalışmada 11 maddeden oluşan DÖYÖ'nün Cronbach's Alpha değeri 0.900 olup, ölçeğin yüksek güvenilirliğe sahip olduğu bulunmuştur. "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler", "Sosyal ve İçsel Faktörler" ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktörleri için ise Cronbach's Alpha değerleri sırasıyla 0.769, 0.812 ve 0.791'dir.

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ) Geçerlik Analizi

Bu çalışmada KMO değeri 0.907 olup, örneklem hacminin süper düzeyde yeterli olduğunu göstermektedir. Bartlett Küresellik Testi ki-kare değeri $\chi^2=1107.066$ ve $p=0.000$ düzeyinde anlamlıdır. Bu sonuçlar, veri setinin AFA için uygun olduğunu göstermektedir.

Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA)

Ölçeğin faktör yapısını tayin etmek amacıyla yapılan Temel Bileşenler Analizi (TBA)'nde, faktör yükü <0.30 olan bir madde bulunmadığı için ölçekten madde çıkartılmamış ve 11 madde üzerinden analize devam edilmiştir. AFA sonucunda, faktör yükleri >0.30 ve öz değerleri >1 olan ve toplam varyansın %67.44'ünü açıklayan 3 faktörlü yapı ortaya konulmuştur. Bu faktörler, "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler", "Sosyal ve İçsel Faktörler" ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" şeklinde adlandırılmıştır. Faktör düzeyine giren maddeler incelendiğinde, "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler" faktöründe "M3, M6, M7, M10", "Sosyal ve İçsel Faktörler" faktöründe "M1, M2, M5, M9" ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktöründe ise "M4, M8, M11" olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, DÖYÖ'nün 5'li likert tipli, 11 maddeli ve 3 faktörlü bir yapıya sahip olduğu ve ölçekten toplam alınacak puanın 11-55 aralığında olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Doğrulamalı Faktör Analizi (DFA)

AFA ile ortaya konulan DÖYÖ'nün 3 faktörlü yapısını doğrulamak amacıyla DFA uygulama aşamasında, R programı kullanılarak "Maximum Likelihood" tekniği ile "modelin uyum indeksleri" incelenmiştir. DFA ile sağlanan ilk modelde, ölçüt değerleri sağlanmış ve faktör yükü <0.30 olan madde olmadığından ölçekten madde çıkarılması gerekmemiştir (Şekil 1).

DFA ile elde edilen modelin yapısal eşitlik modeline uyum değerleri χ^2/df değeri 1.126, RMSEA değeri 0.022; NFI değeri 0.981; CFI değeri 0.997; SRMR değeri 0.054; GFI değeri 0.992 ve AGFI değeri 0.987 şeklinde saptanmıştır. Elde edilen veriler, eşik değerler içerisinde olduğundan, modelin iyi uyum indeksine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği'ne (DÖYÖ) İlişkin Bulgular

Bu çalışmaya katılan üniversite öğrencilerinin "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler"

faktörü ortalaması 10.89 ± 4.32 puan, "Sosyal ve İçsel Faktörler" faktörü ortalaması 11.60 ± 4.13 puan ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktörü ortalaması 9.43 ± 3.62 puandır. DÖYÖ toplam puanlarının en küçük 11.0 puan, en yüksek 55.0 puan aralığında değer aldığı ve ortalamasının 31.93 ± 10.50 puan olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ), Genel Öz Yeterlilik Ölçeği (GÖYÖ) ve BKİ Arasındaki İlişki Durumu

Bu çalışmada, DÖYÖ faktörlerinden "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler" faktörü ile "Sosyal ve İçsel Faktörler" faktörü arasında pozitif yönlü, yüksek derecede, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.644$, $p=0.000$). "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler" faktörü ile "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktörü arasında pozitif yönlü, yüksek derecede, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.649$, $p=0.000$). "Sosyal ve İçsel Faktörler" faktörü ile "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktörü arasında pozitif yönlü, yüksek derecede, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.607$, $p=0.000$). Yani DÖYÖ "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler" puanı arttıkça "Sosyal ve İçsel Faktörler" puanında %64.4'lük, "Olumsuz Duygusal Olaylar" puanında %64.9'lük ve "Sosyal ve İçsel Faktörler" puanı arttıkça "Olumsuz Duygusal Olaylar" puanında %60.7'lik artış olmaktadır. DÖYÖ toplam puanı ile "Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler" faktörü arasında ($r=0.889$, $p=0.000$), "Sosyal ve İçsel Faktörler" faktörü arasında ($r=0.868$, $p=0.000$) ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktörü arasında ($r=0.851$, $p=0.000$) pozitif yönlü, çok yüksek derecede, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Diğer tarfatan, GÖYÖ toplam puanı ile DÖYÖ toplam puanı arasında ($r=0.365$; $p=0.000$), Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler" faktörü arasında ($r=0.297$, $p=0.000$), "Sosyal ve İçsel Faktörler" faktörü arasında ($r=0.325$, $p=0.000$) ve "Olumsuz Duygusal Olaylar" faktörü arasında ($r=0.332$, $p=0.000$) pozitif yönlü, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 1. Katılımcıların genel özellikleri

Cinsiyet	n	%
Kadın	180	70,6
Erkek	75	29,4
Yaş (yıl) ($\bar{X} \pm SS$)	20,83 $\pm$ 3,10	
BKİ (kg/m ²) ($\bar{X} \pm SS$)	22,27 $\pm$ 3,60	
Zayıf (<18,5 kg/m ²)	40	15,7
Normal Kilolu (18,5-25 kg/m ²)	164	64,3
Fazla Kilolu (>25 kg/m ²)	51	20,0
Kronik Hastalık Durumu		
Yok	222	87,1
Var	33	12,9

*BKİ: Beden Kütle İndeksi

Tablo 2. Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ) maddelerinin faktör yükleri

Faktör	Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler	Sosyal ve İçsel Faktörler	Olumsuz Duygusal Olaylar
M7	0,773		
M3	0,713		
M6	0,708		
M10	0,612		
M1		0,829	
M5		0,729	
M9		0,569	
M2		0,562	
M4			0,832
M11			0,790
M8			0,612
Özdeğer	5,533	1,521	1,021
Açıklanan Varyans (%)	50,303	9,285	7,854
Cronbach's Alpha (α)	0,769	0,812	0,791

Tablo 3. Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ)'nin yapısal eşitlik modeline uyum indeksleri değerleri

Uyum indeksi	Eşik Değerler	Analiz Sonuçları
Serbestlik Derecesi	-	41
Ki-Kare/sd	0 ≤ Ki-kare/sd ≤ 2	1,126
RMSEA	0,00 ≤ RMSEA ≤ 0,05	0,022
NFI	0,90 ≤ NFI ≤ 1,00	0,981
CFI	0,90 ≤ CFI ≤ 1,00	0,997
SRMR	SRMR < 0,10	0,054
GFI	0,85 ≤ GFI ≤ 1,00	0,992
AGFI	0,85 ≤ AGFI ≤ 1,00	0,987

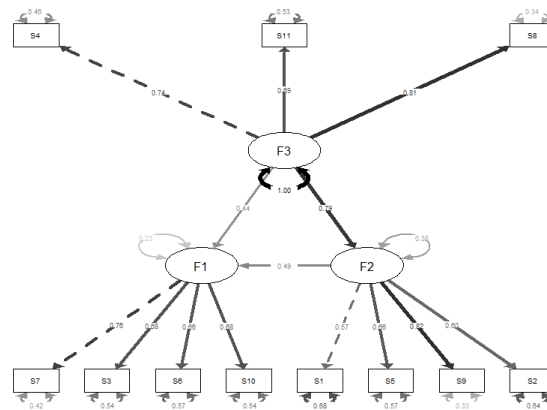
Tablo 4. Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ)'nin puanlarının tanımlayıcı istatistikleri

Alt Boyut	Minimum	Maksimum	Ort.	Std. Sapma
Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler	4,00	2000	10,89	4,32
Sosyal ve İçsel Faktörler	4,00	20,00	11,60	4,13
Olumsuz Duygusal Olaylar	3,00	15,00	9,43	3,62
DÖYÖ Toplam	11,00	55,00	31,93	10,50

Tablo 5. Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ) ile Genel Öz Yeterlilik Ölçeği (GÖYÖ) arasındaki korelasyonlar

	Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecek	Sosyal ve İçsel Faktörler	Olumsuz Duygusal Olaylar	DÖYÖ
Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler	r p	- -	- -	- -
Sosyal ve İçsel Faktörler	r p	,644 ,000*	- -	- -
Olumsuz Duygusal Olaylar	r p	,649 ,000*	,607 ,000*	- -
DÖYÖ	r p	,889 ,000*	,851 ,000*	- -
GÖYÖ	r p	,297 ,000*	,325 ,000*	,365 ,000*

r: Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı, *p<0,001



Şekil 1. Araştırmanın DFA modeli

Not: F1: Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler. F2: Sosyal ve İçsel Faktörler. F3: Olumsuz Duygusal Olaylar

4. Tartışma ve Sonuç

Bu araştırmada, ağırlık kaybı ve ağırlık yönetimi için, diyetle algılanan öz yeterliliği ölçmeyi amaçlayan “The Dieting Self-Efficacy Scale” (DIET-SE) Türkçe uyarlaması olan “Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ)’nin Türkiye örnekleminde geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu bildirilmektedir.

Ölçeğin orijinal çalışmasında 11 madde, 3 alt faktöre ayrılmıştır. Bu üç faktör; “Yüksek Kalorili Cezbedici Yiyecekler”; kek veya dondurma gibi besinlere maruz kalmanın, besini yemeye karşı koymayı zorlaştırabileceği durumları; “Sosyal ve İçsel Faktörler”; arkadaşlarla birlikte olmak veya yorgun hissetmek gibi sosyal veya içsel faktörlerin yemeye direnmeyi zorlaştırabileceği durumları ve “Olumsuz Duygusal Olaylar” örneğin romantik bir partnerle üzücü bir tartışma yaşamış olmak gibi olumsuz duygusal olayların yemeye direnmeyi zorlaştırabileceği durumları tanımlamaktadır. Bu faktörlerin Cronbach’s Alpha değerleri sırasıyla .70, .71, .75 olmak üzere 11 maddelik ölçeğin iç tutarlılığı .82 olarak saptanmıştır (18). İspanyol uyarlamasında da benzer şekilde 3 alt faktörün Cronbach’s Alpha değerleri sırasıyla .77, .72 ve .70 olarak bildirilmiştir (24). Polonya

uyarlamasında da benzer şekilde ölçeğin üç alt boyutunun Cronbach’s Alpha değerlerinin 0.69-0.73 aralığında olduğu bildirilmiştir (25). Bu çalışmada alt faktörlerin Cronbach’s Alpha değerleri sırasıyla .769, .812 ve .791 olmak üzere, ölçeğin Cronbach’s Alpha katsayısı .900 ile literatürdeki uyarlama çalışmalarla kıyaslandığında en yüksek güvenilirliğe sahip olduğu bulunmuştur.

Ölçeğin orijinal çalışmasında, KMO değeri 0.85 ve AFA ile, faktör yükleri >0.40 öz değerleri >1 olan ve toplam varyansın %44.58’ini açıklayan 3 faktöre ulaşılmıştır (18). Bu çalışmada ise KMO değeri 0.907 olan ve AFA ile faktör yükleri >0.50 ve öz değerleri >1 ve toplam varyansın %67.44’ünü açıklayan 3 faktöre ulaşılmıştır. Buradan hareketle, DÖYÖ’nün, orijinal çalışmada olduğu gibi, 5’li likert tipli, 11 maddeli ve 3 faktörlü bir yapıya sahip olduğu ve ölçekten 11 ila 55 puan alınabileceği belirlenmiştir.

Ölçeğin orijinal çalışmasında, DFA ile 3 faktörlü yapı doğrulanmış ve model uyum indekslerinin (χ^2 (df, N) = 52.78; χ^2 /df ratio=1.29; RMSEA (90% CI)=0.05; $p<0.01$) eşik aralıkta olduğu belirlenmiştir (19). İspanyol uyarlamasında, orijinal çalışmada

olduğu gibi, ölçeğin üç faktörlü yapısı DFA ile doğrulanmış ve model uyumları (χ^2 (df, N)=175.68; χ^2 / df ratio=5.02; RMSEA(90% CI)=0.07; $p<0.01$) sağlanmıştır (24). Ölçeğin Polonya uyarlamasında da, model uyumu indeksleri (χ^2 (df, N) = 52.78; RMSEA (90% CI) = 0.067) sağlanmıştır (25). Bu çalışmada da, orijinal ve uyarlama çalışmalarına benzer şekilde ölçeğin üç faktörlü yapısı DFA ile doğrulanmış ve model uyumları (χ^2 /df ratio = 1,126; RMSEA (90% CI) = 0.022) sağlanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda DÖYÖ'nün, tüm model uyum indekslerinin eşik değerler aralığında orijinal ve uyarlama çalışmalara uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Ölçeğin orijinal çalışmasında da, İspanyol ve Polonya uyarlamalarında da DÖYÖ ve alt faktörlerinin birbirleriyle anlamlı, pozitif korelasyonları yanısıra; paralel form olarak kullanılan genel özyeterlilik ölçekleri ile de anlamlı, pozitif korelasyonları bulunmuştur (18, 24, 25). Bu çalışmada da, DÖYÖ ve alt faktörlerinin birbirini arttırıcı ilişkisinin anlamlı olduğu ve GÖYÖ puanı arttıkça, DÖYÖ ve alt faktörler puanlarının anlamlı arttığı saptanmıştır.

Buna ek olarak, ölçeğin Polonya uyarlamasında, paralel form olarak ayrıca Ağırlık Kaybında Öz Yeterlilik Ölçeği ("The Self-Efficacy Scale in Weight Reduction – SES"), "Sağlık Davranışları Envanteri"nin "Yeme Davranışları Alt Ölçeği" ("The Eating Behaviors Subscale - EBS of the Health Behaviors Inventory – HBI") kullanılmıştır. DÖYÖ ve alt boyutları, paralel formların hepsiyle pozitif korelasyon göstermiştir (SES'ten alınan yüksek puan, algılanan özyeterlilik duygusunun düşüklüğünü göstermektedir). Obara-Gotębiowska ve Michałek-Kwiecień, yüksek genel öz yeterliliğe sahip katılımcıların, diyetlerine bağlı kalma konusunda daha başarılı ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeye daha dirençli olduklarını belirtmiş ve sonuç olarak DÖYÖ'nün ağırlık kaybını veya mevcut ağırlığı korumayı engelleyen kişisel faktörleri belirlemek için kullanılabilecek, güvenilir ve geçerli, senaryoya dayalı bir ölçüm aracı olduğunu bildirmiştir (25).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın gelecekteki çalışmaları bilgilendirmesi gereken bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışma üniversite öğrencileriyle yapılmış olup, yaş ortalaması 20.83 ± 3.10 'dur. Öz yeterlilik puanı katılımcıların yaşından etkilenebileceği için, ölçek daha yüksek yaş grubunda olan bireyler üzerinde de doğrulanmalıdır. Ayrıca orijinal ve uyarlama çalışmalarında da olduğu gibi, katılımcıların çoğunun kadın olması sonucu etkileyebilir. Kadınların beden imajına, özellikle de vücut ağırlığına erkeklere göre çok daha fazla odaklanmaları daha olasıdır ve ayrıca yeme alışkanlıklarını değiştirmek için daha sık girişimlerde bulunurlar (24). Bu durumdan dolayı, erkek katılımcıların yoğunlukta olduğu bir çalışma, mevcut çalışmanın doğrulanması için önemlidir.

Ağırlık kaybı ve ağırlık yönetimi için, diyetle algılanan öz yeterliliği ölçmeyi amaçlayan "The Dieting Self-Efficacy Scale" (DIET-SE)'nin Türkçe uyarlaması olan "Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ)" güvenilir ve geçerli bir ölçüm aracıdır. Obezite ve yeme bozukluklarının tedavisi yanısıra, diyet kontrolüyle ilintili sorunların kavramsallaştırılmasında önemli bir rol oynayabilir.

Ayrıca ölçeğin İspanyol uyarlamasında, yüksek genel öz yeterliliğe sahip katılımcıların, diyetlerine bağlı kalma konusunda daha başarılı oldukları ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeye daha dirençli oldukları dolayısıyla DÖYÖ'nün kilo vermeyi veya kilo korumayı engelleyen kişisel faktörleri belirlemek için kullanılabilecek, güvenilir ve geçerli, senaryoya dayalı bir ölçüm aracı olduğu da bildirilmiştir (25).

Ayrıca bu çalışmanın pandemi dönemine denk gelmesi ve verilerin yüz yüze değil online olarak toplanmış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

KAYNAKLAR

- Bandura A. The exercise of control. WH Freeman, New York.
- Bandura A. Social foundations of thought and action: A social cognitive theory, 1st edn. NJ: Prentice-Hall.
- Marcy TR, Britton ML, Harrison D. Identification of barriers to appropriate dietary behavior in low-income patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2011;2(1):9-19.
- Locke EA, Latham GP. A theory of goal setting and task performance, 1st edn. NJ: Prentice Hall.
- Locke EA, Latham GP. Building a practically useful theory of goal setting and task motivation. *Am Psychol.* 2002;57:705-717.
- Stotland S, Zuroff DC. Relations between multiple measures of dieting self-efficacy and weight change in a behavioral weight control program. *Behav Ther.* 1991;22:47-59.
- Dennis KE, Goldberg AP. Weight control self-efficacy types and transitions affect weight-loss outcomes in obese women. *Addict Behav.* 1996;21:103-16.
- Suorsa KI, Cushing CC, Mullins AJ, Meier E, Tackett AP, Junghans A et al. Adolescents and young adults with asthma and allergies: Physical activity, self-efficacy, social support, and subsequent psychosocial outcomes. *Children's Health Care* 2016;45:414-427.
- Latner JD, McLeod G, O'Brien KS, et al. The role of self-efficacy, coping, and lapses in weight maintenance. *Eat Weight Disord.* 2013;18:359-66.
- Clark MM, Abrams DB, Niaura RS, et al. Self-efficacy in weight management. *J Consult Clin Psychol.* 1991;59:739-44.
- Lehr EJ, Krohmer K, Schag K, et al. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;49:125-34.
- Higgs S, Thomas J. Social influences on eating. *Curr Opin Behav Sci.* 2016;9:1-6.
- Cruwys T, Bevelander KE, Hermans RCJ. Social modeling of eating: a review of when and why social influence affects food intake and choice. *Appetite.* 2015;86:3-18.
- Herman CP. The social facilitation of eating. A review. *Appetite.* 2015;86:61-73.
- Glynn SM, Ruderman AJ. The development and validation of an eating self-efficacy scale. *Cogn Ther Res.* 1986;10:403-20.
- Schwarzer R, Jerusalem M. Generalized self-efficacy scale. J. Weinman S, Wright M, Johnston Measures in health psychology: A user's portfolio. *Causal and control beliefs*, 1995;35-37.
- Aypay A. The adaptation study of general self-efficacy (gse) scale to turkish. *INUJFE.* 2010;11(2).
- Kass RA, Tinsley HEA. Factor analysis. *J Leis Res.* 1979;11:120-38.
- Kline P. An Easy Guide To Factor Analysis, 1st edn. New York: Routledge.
- Güngör D. Psikolojide ölçme araçlarının geliştirilmesi ve uyarlanması kılavuzu. *Türk Psikoloji Yazıları*, 2016;19:104-112.
- Alpar R., Spor, sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlilik-SPSS'de çözümleme adımları ile birlikte. 6. Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık. 2020;527-636.
- Stich C, Knäuper B, Tint A. A scenario-based dieting self-efficacy scale: the DIET-SE. *Assessment.* 2009;16:16-30.
- Scholz U, Gutierrez- Dona B, Sud S, et al. Is general self efficacy a universal construct? *Eur J Psychol Assess.* 2002;18:242-51.
- Martínez-Alvarado JR, Aguiar Palacios LH, Magallanes Rodríguez AG, et al. Análisis de las propiedades psicométricas de la versión mexicana de la Dieting Self-Efficacy Scale (DIET-SE). *Nutr Hosp.* 2019;36:723-8.
- Obara-Golębiowska M, Michałek-Kwiecień J. Polish adaptation and validation of the Dieting Self-Efficacy Scale. *Health Psychol Rep.* 2018;6:183-91.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2021/42, Tarih: 29.11.2021).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/Kavram: P.H, İ.N.Ş Tasarım: P.H, İ.N.Ş, A.Ç Veri Toplama: P.H, İ.N.Ş Veri İşleme: P.H, İ.N.Ş, A.Ç Analiz/Yorum: P.H, A.Ç Literatür Taraması: P.H, İ.N.Ş, N.B, A.Ç Yazma: P.H

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

EK :

Diyet Öz Yeterlilik Ölçeği (DÖYÖ)

Aşağıdaki sorular kilo vermeyi veya kilo kontrolünü engelleyebilecek durum ve davranışlarla ilgilidir. Lütfen kendinizi aşağıda belirtilen durumların her birinde hayal ediniz.

Bu durumların üstesinden gelebileceğiniz konusunda, kendinize güveninizi en iyi gösteren seçeneği işaretleyiniz.

	Hiç emin değilim	Biraz Eminim	Orta derecede eminim	Oldukça eminim	Çok eminim
1- Ailenle akşam yemeğindesin ve en sevdiğin yemekler hazırlanmış. İlk porsiyonunu bitiriyorsun ve biri "Neden biraz daha almıyorsun?" diyor. İkinci tabağı geri çevirebileceğinden ne kadar eminsin?					
2- Genellikle akşam yemeklerini gereğinden fazla yersin. çünkü eve döndüğünde yorgun ve açsındır. Akşam yemeklerinde fazla miktarda yemeyeceğinden ne kadar eminsin?					
3- İş arkadaşın için işyerinde bir parti veriliyor ve biri sana bir parça kek ikram ediyor. Bu keki geri çevirebileceğinden ne kadar eminsin?					
4- Az önce bir aile üyesiyle üzücü bir tartışma yaşadın. Buzdolabının önünde duruyorsun ve gördüğün her şeyi yemek istiyormuş gibi hissediyorsun. Kendini daha iyi hissettirmenin başka bir yolunu bulabileceğinden ne kadar eminsin?					
5- Akşam yemeği için birinin evine davetlisin ve ev sahibi mükemmel bir aşçı. Yemeklerin tadı çok güzel olduğu için, genelde gereğinden fazla yersin. Akşam yemeğinde misafir olarak fazla yemeyeceğinden ne kadar eminsin?					
6- Yemeğini bitirdin ve hala aç hissediyorsun. Bulunduğun yerde kek ve meyve mevcut. Meyveyi seçebileceğinden ne kadar eminsin?					
7- Bir arkadaşının evindesin ve arkadaşın sana lezzetli görünen bir hamur işi ikram ediyor. Bu teklifi reddedebileceğinden ne kadar eminsin?					
8- İş yerinde zor bir gün geçiriyorsun. endişeli ve üzgünsün. Şeker/çikolata yemek istiyormuş gibi hissediyorsun. Sakinleşmek ve duygularınla başa çıkmak için daha yapıcı bir yol bulabileceğinden ne kadar eminsin?					
9- Kutlama havasındasın ve arkadaşlarınla iyi bir restorana gidiyorsun. Kutlamada, gereğinden fazla yemeyeceğinden ne kadar eminsin?					
10- Öğle yemeği saatinde bir arkadaşınla dışarıdasın ve arkadaşın birlikte dondurma yemeyi öneriyor. Bu cezbedici teklife karşı koyabileceğinden ne kadar eminsin?					
11- Az önce sevgilinle tartıştınız. Üzgün, kızgın ve bir şeyler yemek istiyormuş gibi hissediyorsun. Yemek yemek yerine, durumu biriyle konuşabileceğinden veya yürüyüşe çıkabileceğinden ne kadar eminsin?					

Kaynak: Stich C, Knäuper B, Tint A. A scenario-based measure of dieting self efficacy: The DIET-SE. *Assessment*. 2009;16:16-30.

The Effect of Berberine on the Prevention and/or Treatment on Cyclophosphamide-Induced Testicular Damage in Rats

Sıçanlarda Berberinin Siklofosfamide Bağlı Testiküler Hasar Üzerindeki Önleme ve / veya Tedavi Edici Etkisi

¹Hakan Altuntas, ¹Mahmut Özdemir, ¹Nuşin Harmancı, ¹Semra Yiğitaslan, ²Varol Şahintürk



¹Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine, Department of Pharmacology, Eskisehir, Turkey

²Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine, Department of Histology, Eskisehir, Turkey

Abstract

The protective and/or therapeutic effect of berberine on cyclophosphamide-induced testicular injury was investigated in rats. A total of 40 male Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups (n=8 per group). The control group received saline and CP, BER75, BER150 and BER300 groups received single dose of intraperitoneal 200 mg/kg CP on day 8. Berberine (75 mg/kg, 150 mg/kg and 300 mg/kg) was administered orally for 7 days before and after the CP injection. At the end of the protocol, testes were removed for histological examination, immunohistochemical staining, and biochemical assessments. In our study, CP did not cause a significant change in body weight and testis weight, whereas berberine treatment significantly decreased body weight. Although no significant change was observed in terms of oxidative stress markers and cytokine levels, degenerative changes and apoptotic findings were found in the CP group; which were improved significantly with increasing doses of berberine treatment. In conclusion, we found that treatment with berberine may have anti-degenerative and anti-apoptotic potential rather than altering oxidative stress markers and/or inflammatory pathways in CP-induced testicular damage.

Keywords: Berberine, cyclophosphamide, Rat, Testicular injury

Özet

Bu çalışmada Berberinin sıçanlarda siklofosfamide bağlı testis yaralanması üzerindeki koruyucu ve/veya terapötik etkisi araştırıldı. Toplam 40 erkek Sprague-Dawley sıçan 5 gruba ayrıldı (n = 8). Sekizinci günde tek doz olarak kontrol grubuna intraperitoneal salin, CP, BER75, BER150 ve BER300 gruplarına ise intraperitoneal 200 mg/kg CP uygulandı. Serum fizyolojik, 75 mg/kg, 150 mg/kg ve 300 mg/kg berberin, enjeksiyondan 7 gün önce ve 7 gün sonra oral olarak uygulandı. Protokolün sonunda testisler histolojik inceleme, immünohistokimyasal boyama ve biyokimyasal değerlendirme için çıkarıldı. Çalışmamızda CP vücut ağırlığı ve testis ağırlığında önemli bir değişikliğe neden olmazken, berberin tedavisi vücut ağırlığını anlamlı ölçüde düşürdü. Oksidatif stres belirteçleri ve sitokin düzeyleri açısından anlamlı bir değişiklik görülmemekle birlikte CP grubunda dejeneratif değişiklikler ve apoptotik bulgular saptanmıştır, bu bulgular artan berberin tedavisi dozları ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Sonuç olarak berberin ile tedavinin, CP'ye bağlı testis hasarında oksidatif stres belirteçlerini ve/veya inflamatuvar yolları değiştirmekten çok anti-dejeneratif ve anti-apoptotik potansiyele sahip olabileceğini bulduk.

Anahtar Kelimeler: Berberin, siklofosfamid, Sıçan, Testis hasarı

Correspondence:

Nuşin HARMANCI

Eskisehir Osmangazi University,
School of Medicine, Department of
Pharmacology, Eskisehir, Turkey
e-mail: nusinharmanci@yahoo.com

Received 26.09.2022 Accepted 17.11.2022 Online published 28.11.2022

Altuntas H, Ozdemir M, Harmanci N, Yigitaslan S, Sahinturk V. The Effect of Berberine on the Prevention and/or Treatment on Cyclophosphamide-Induced Testicular Damage in Rats, Osmangazi Journal of Medicine, 2023; 45(2):161-171 Doi: 10.20515/otd.1180404

1. Introduction

Cyclophosphamide (CP) is an immunosuppressive agent used in the treatment of various epithelial tumors such as ovarian, breast and small cell lung carcinomas, as well as some hematological malignancies (1) and also in the treatment of some chronic autoimmune diseases such as preventing graft rejection (2). CP, an inactive prodrug that requires enzymatic bioactivation, is transformed into phosphoramidate mustard and acrolein as a result of enzymatic reactions.

Phosphoramidate mustard, which is the active alkylation agent of cyclophosphamide, causes the addition of alkyl groups to the nitrogen and oxygen atoms of guanine in DNA. The alkylated guanine loses its affinity for cytosine and leads to DNA crosslinking. Cross-linking of DNA strands causes cell growth, differentiation of mitotic activity and impairment of cell function (3, 4). This leads to disruption in DNA replication and transcription.

On the other hand, there are some studies in which acrolein, the other active metabolite of CP, has a negative effect on human fertility along with hemorrhagic cystitis and apoptotic changes in the testis (5, 6). There are some other studies reporting decreased testicular weight due to CP treatment (2). CP can also induce aplasia of the germinal epithelium of the testis, ultimately oligospermia and even azoospermia (7). There are studies showing a significant decrease in sperm concentration and motility after CP exposure (2). The mechanisms for negative effects on reproductive system may include induction of DNA damage, peroxidation of critical thiol groups in proteins, membrane lipid peroxidation, oxidative stress in mitochondria, and reduction of enzymes involved in the tricarboxylic acid cycle (8). It is also known that exposure to reactive oxygen species (ROS) reduces ATP concentration and sperm motility (9).

Berberine is a herbal quaternary benzyloisoquinoline alkaloid and has a history of at least 3000 years of use in Ayurveda and Chinese medicine due to its potent antimicrobial, antiprotozoal and antidiarrheal

effect (10). Its active ingredients are berberine, berbamine and palmatine (11). Berberine is now also produced by chemical synthesis and the chloride or sulfate salt of berberine is often used for clinical purposes. Clinical studies have shown that berberine has a wide spectrum of pharmacological effects including antihypertensive, antiarrhythmic, antihyperglycemic, anticancer, antidepressant, anxiolytic, neuroprotective, antioxidant, anti-inflammatory, analgesic and hypolipidemic activity (12-14).

In non-obese diabetic (NOD) mice, berberine reduced the production of pro-inflammatory cytokines such as Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interferon- γ (IFN γ) and IL-17 and increased anti-inflammatory cytokines such as IL-10 (15-18).

All these studies suggest that berberine may be clinically effective in preventing and/or treating testicular damage. We could not find any study examining the effect of berberine on testicular damage induced by CP and the aim of our study is to investigate the effects of berberine in the prevention and/or treatment of testicular damage induced by CP in adult male rats.

2. Materials and Methods

A total of 40 adult male Sprague-Dawley rats weighing approximately 200-300 g were used in the experiments. Animals were housed in well-ventilated rooms at $24 \pm 1^\circ \text{C}$, on a 12-hour dark, 12-hour light cycle and fed with standard animal food and tap water. All experiments were carried out after obtaining approval from Local Ethics Committee (Date and number 2018-658).

The animals were divided into 5 groups, eight in each group: control (C), cyclophosphamide-treated (CP) and 75, 150 and 300 mg/kg berberine-treated groups (BER75, BER150 and BER300). Control and CP groups were given saline (0.9%) daily by gavage for 14 days, while BER75, BER150 and BER300 groups received 75 mg/kg, 150 mg/kg and 300 mg/kg berberine (Fluoro Chem, UK) for 14 days by gavage,

respectively. Berberine was dissolved in saline. All groups except the control groups received a single intraperitoneal injection of 200 mg/kg cyclophosphamide (Endoxan®, Baxter Oncology GmbH, Germany) on day 8, while control group received a single intraperitoneal injection of 0.2 ml of saline (0.9%) on the same day.

At the end of the treatment protocol on the day 15, general anesthesia was induced with intraperitoneal injection of 50 mg/kg ketamine (Ketalar®, Pfizer, NY, USA) and 5 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer, Turkey) and sacrifice was performed by cervical dislocation. Animals were weighed at the beginning (BW₁) and end (BW₂) of the experiment. Body weight change (BW%) was calculated as percentages (BW% = (BW₂ - BW₁)/100).

Both testicles of each rat were removed immediately. One of them was placed in containers containing phosphate buffer solution (NaCl: 8 g, KCl: 0.2 g, KH₂PO₄: 0.2 g, Na₂HPO₄: 1.14 g in 1L distilled water) and stored for subsequent histological examination. The other testis was cleaned from blood and other contaminants, weighed and recorded. Approximately 100 mg of tissue sample taken from the latter testis was stored in PBS (1:10 w/v) at -20 ° C. The frozen testicular samples were thawed at room temperature and homogenized in a semi-liquid form, which was then centrifuged at + 4 ° C at 15000rpm for 15 minutes and supernatants were used for determination of cytokine levels and oxidative status

Total Antioxidant Status Level (TAS) (Rel Assay Diagnostic, Turkey) and Total Oxidant Status Level (TOS) (Rel Assay Diagnostic, Turkey) in testicular homogenates were measured by using commercially available kits. Oxidative Stress Index (OSI) was calculated by the following formula and the results were expressed as "arbitrary unit" (AU) (19).

$$OSI = \frac{TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./lt}}{TAS, \text{mmol Trolox equiv./lt} \times 10}$$

Commercially available IL-2 (Shanghai YI biotech Co. Ltd. CHINA) and IL-6 (Shanghai YI biotech Co. Ltd. CHINA) rat ELISA kits were used to evaluate cytokine levels in testicular homogenates.

The testicles stored for histological examination were kept in 10% neutral buffered formaldehyde for 24 hours. The testes were then divided into transverse slices and the fixation was continued for an additional 24 hours. Slices of samples taken from the upper, middle and lower parts of the testis were washed with tap water and then dehydrated by passing through 70%, 80%, 90% and 96% ethanol series, respectively. It was held in xylol twice to make it transparent. Paraffin blocks were obtained after passing the liquid paraffin series. Sections with a thickness of 4-5 µm were taken with a microtome, and hematoxylin-eosin (H&E) staining technique was used for general histopathological evaluation. Caspase 3 and Bcl-2 immunohistochemistry was used to evaluate the apoptosis.

2.1. Statistical analysis

Data are expressed as mean±standard error. OneWay Analysis of Variance test was applied to variables that consist of independent groups and showed normal distribution, and variables that did not show normal distribution were analyzed with Kruskal-Wallis OneWay Analysis of Variance on Ranks test. Significance level was set at p< 0.05. All statistical analyzes were made with SPSS 21.0 package program.

3. Results

3.1. Morphometric Findings

Body and testis weight measured in animals at the beginning and end of the experimental procedure are shown in Table 1.

There was no significant difference between the groups in terms BW₀ and BW₁ (p> 0.05). The TW/BW was not significantly different between control and CP groups (p> 0.05). Treatment with 300 mg / kg berberine also did not cause a significant change in TW/BW, while it was significantly higher in the Ber75

and Ber150 groups compared to both the control and the CP groups ($p < 0.001$ and $p < 0.05$ compared to control group; $p < 0.001$ and $p < 0.05$ compared to CP group) (Table 1).

Table 1. Body and testis weight of animals.

(^a compared to control and ^b compared to CP; * $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$)

	Control	CP	CP+Ber75	CP+Ber150	CP+Ber300
BW1 (g)	208.75 ± 22.24	180.63 ± 18.77	156.88 ± 12.25	200.63 ± 16.51	208.75 ± 12.46
BW2 (g)	314.13 ± 29.72	275.88 ± 25.51	192.25 ± 10.7	248.71 ± 18.35	265.50 ± 18.34
Testis weight (TW) (mg)	1538.75 ± 66.33	1520.75 ± 66.15	1351.63 ± 27.23	1592.43 ± 63.04	1594.88 ± 67.49
TW / BW	5.24 ± 0.30	5.26 ± 0.20	7.14 ± 0.29 ^{a,b***}	6.53 ± 0.33 ^{a,b*}	6.10 ± 0.23

BW% was slightly decreased in CP group compared to the control group ($p > 0.05$). However, berberine treatment at doses of 75 mg / kg, 150 mg / kg and 300 mg / kg resulted in a significant decrease in BW% compared to

both control and CP groups (for all groups $p < 0.001$ compared to control group; for Ber 75 and Ber150 groups $p < 0.001$ and for Ber300 group $p < 0.01$ compared to CP group) (Fig 1).

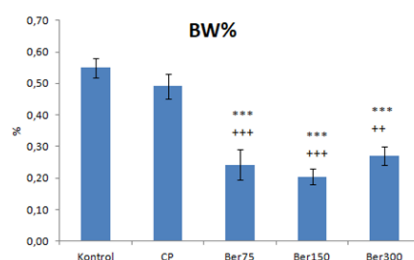


Figure 1. The percentage of body weight change (BW%) on the day 15. (** $p < 0.001$ as compared to control group; ++ $p < 0.01$ and +++ $p < 0.001$ as compared to CP group)

3.2. Biochemical findings

IL-2 levels in the testicular homogenates did not show statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$) (Fig 2)

IL-6 levels in testicular homogenates were found to be significantly higher in the CP

group compared to the control group ($p < 0.05$) (Fig 3).

Although being slightly higher in CP group compared to the controls and slightly lower in berberine-treated groups compared to CP group, OSI showed no significant difference between the groups ($p > 0.05$) (Fig 4).

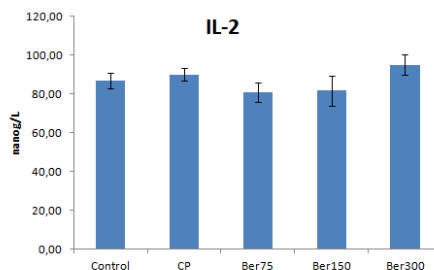


Figure 2. IL-2 levels measured in testicular homogenates (ng/L)

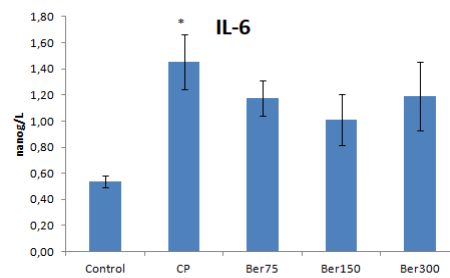


Figure 3. IL-6 levels measured in testicular homogenates (ng/L) (* $p < 0.05$ as compared to control group)

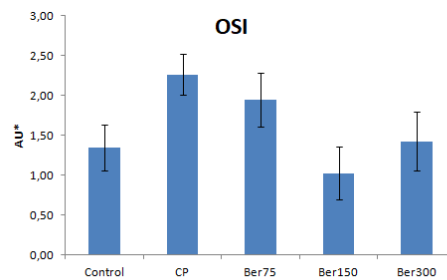


Figure 4. Oxidative stress index (OSI) (AU*: arbitrary unit)

3.3. Histopathological findings

Hematoxylin-eosin-stained images of testicular sections are shown in Fig 5 and 6. In the CP-treated group, seminiferous tubules exhibited an irregular shape and disorganized spermatogenetic cells were observed in the tubule wall. While spermatogenetic cells were seen in the lumen of some tubules, the diameter of the tubule decreased and the

tubule lumen disappeared due to cell loss in some other tubules. Berberine treatment was found to reduce or improve the damaging effects of CP on testicle in a dose-dependent manner with almost a normal histological appearance found in Ber300 group (Fig 5 and 6)

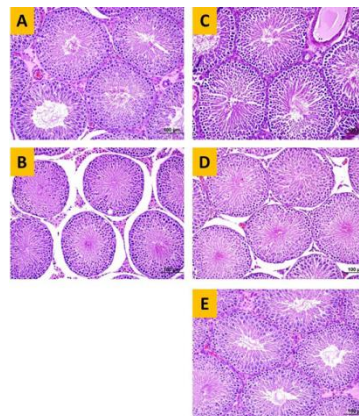


Figure 5. H&E staining of testicular sections (x20 magnification).

A: control group; B: CP group; C: Ber75 group; D: Ber150 group and E: Ber300 group

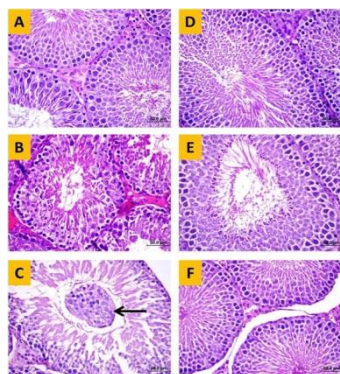


Figure 6. H&E staining of testicular sections (x40 magnification)
A: control group; B: CP group; C: CP group with seminiferous tubules exhibiting an irregular shape and disorganized spermatogenetic cells observed in the tubule wall (arrow) D:Ber75 group; E: Ber150 group and F: Ber300 group

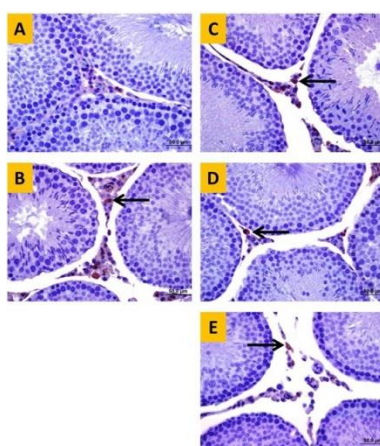


Figure 7. Caspase 3 immunoreaction in testicular sections. Arrows indicate positively-stained Leydig cells (x40 magnification)
A: control group; B: CP group; C: Ber75 group; D: Ber150 group and E: Ber300 group

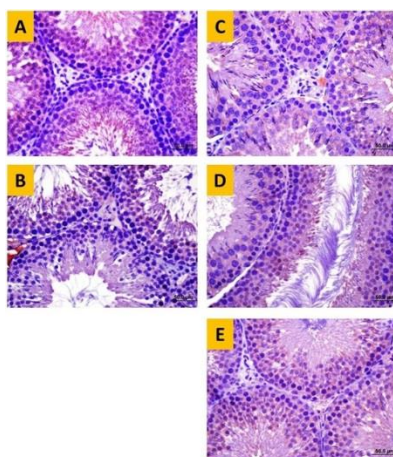


Figure 8. Bcl-2 immunoreaction in testicular sections (x40 magnification)
A: control group; B: CP group; C: Ber75 group; D: Ber150 group and E: Ber300

Immunohistochemical staining for caspase 3 revealed that Leydig cells located in the interstitial area showed a different level of caspase 3 reaction between groups, while spermatogenetic cells did not show any

significant apoptotic finding in any group. While Leydig cells did not show a positive reaction in the control group, the positive reaction was observed with the highest numbers and density in the CP group. On the

other hand, the number and density of positively stained Leydig cells decreased as the dose of berberine increased (Fig 7).

In testis preparations stained immunohistochemically for Bcl-2, spermatogenic cells showed a significant positive staining in the control group with no or weak staining in the CP group. On the other hand, the positivity of the staining in spermatogenic cells increased as the dose of berberine increased (Fig 8).

4. Discussion

In this study, 75, 150 and 300 mg/kg doses of berberine improved the degenerative histological changes induced by a single intraperitoneal injection of 200 mg / kg CP in the testicular tissue of adult male rats in a dose-dependent manner. Although oxidative stress markers and cytokine levels measured in testicular homogenates did not show a significant finding, the immunohistochemical staining revealed that CP induces apoptosis in rat testicular tissue which was improved with berberine treatment in a dose-dependent manner.

Although there was no difference between the groups in terms of body weights at the beginning and end of the treatment, Increase % of body weight was significantly decreased in all three berberine-treated groups compared to both CP and control groups ($p < 0.001$ in all berberine-treated groups compared to controls; $p < 0.001$ in BER75 and BER150 groups and $p < 0.01$ in BER300 group compared to the CP group). How do you explain the effects of berberine reduced body weight gain?) Although previous studies reported significantly decreased body weight gain with the CP-treatment (20-24), we administered a single intraperitoneal injection of CP at a dose of 200 mg/kg which was much lesser and short term compared to others. Therefore, this inconsistency might result from less and short exposure to CP in our study (Table 1). In fact, body weight loss is a common side effect of CP treatment possibly because of a direct effect on energy metabolism or its antiproliferative effects on adipocyte precursors (25). In addition, Xie et

al. found that there was a decrease in general mobility and appetite in animals, especially in the first week after CP administration (24).

On the other hand, significantly decreased body weight gain in berberine-treated groups may be attributed the well-known antidiabetic effect of berberine. Previous studies reported a significant decrease in body weight with berberine treatment which was suggested to be due to changes in the expression of some genes that control energy consumption (26) or to a decrease in fat accumulation (27). In addition the diuretic effect of berberine may have also caused a decrease in body weight. In the study of Bashir and Gilani, the diuretic effect of berberine was shown in a dose-dependent manner (28).

In order to evaluate the testicular toxicity of CP, relative testicular weight was estimated as TW/BW. Accordingly, CP did not cause a significant difference in TW/BW compared to the controls ($p > 0.05$) and only BER75 and BER150 groups showed significantly increased TW/BW compared to the CP group ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively) (Table 1). In many of the previous studies, CP treatment at different doses and/or durations was reported to cause a significant decrease in absolute and/or relative testicular weight. It has been suggested that this decrease may be due to decreased sperm production and histological changes such as apoptosis, degeneration and parenchymal atrophy (20, 22, 23).

In our study, histological examination revealed irregularity in seminiferous tubules and disorganization in spermatogenic cells in CP-treated group. In addition, spermatogenic cells poured into the tubule lumen and a decrease in tubule diameter was observed. On the other hand, the histological appearance of the testes improved with increasing doses of berberine. In addition to these degenerative and parenchymal changes, caspase-3 and Bcl-2 immunohistochemical staining revealed apoptotic changes in the testicular tissue with CP treatment, while berberine showed a dose-dependent antiapoptotic effect (Figures 5-8). As mentioned above, these histological changes

can also be expected to result in a decrease in testicular weight. However, the lack of a significant change in either absolute or relative testicular weight after CP treatment in our study may be due to short-term use of CP. As a matter of fact, in most studies with a decrease in testicular weight, CP exposure was prolonged up to 5-10 weeks.

In many previous studies, increased oxidative stress has been shown in rats treated with CP with a decrease in GSH-Px and G6PD (21) and an increase in lipid peroxidation (20). Oxidative status is in equilibrium with ROS production and elimination of ROS in the cell. Disruption of this balance causes damage to the cell (29). In our study, although not being statistically significant, the OSI, which shows the status of oxidative and antioxidative systems was slightly higher in the CP group compared to the control group ($p > 0.05$).

On the other hand, a decrease in oxidative stress markers (TBARS) was observed with a rich content of berberine (100 mg / kg) in the testicular oxidative stress models induced by various agents. It has been shown that berberine extract can protect the cell against ROS damage by decreasing TBARS and NO levels and increasing the amount of decreased GSH (30). The researchers observed that these results are consistent with previous studies showing that the berberine fraction, they have used, has a strong antioxidant capacity (30-32). In our study, berberine treatment resulted a slight but insignificant decrease in OSI ($p > 0.05$) which may be resulted from the fact that unlike other berberine extracts, we used a chemical pure form of berberine including no additional alkaloids such as berberubine, columbamine, bermamine, palmatine, jatrorrhizin (33).

It is well known that oxidative stress also initiates the apoptotic cascade (34). ROS activates proapoptotic proteins and result in mitochondria-c release via voltage-gated anion channels (35). In a healthy cell, mitochondria contain antiapoptotic genes such as Bcl-2. On the other hand, Bax, one of the proapoptotic proteins that can migrate to mitochondria, can cause testicular damage by inhibiting the antiapoptotic Bcl-2 gene (20, 36). Proapoptotic proteins also cause cytochrome-c to

migrate out of mitochondria and bind to apoptotic protease activating factor-1 (Apaf-1), which forms a complex called apoptosome (37). Apoptosome then binds with procaspase-9 and activates the caspase-9 form. This active caspase triggers the activation of caspase 3, 7 and 12 (38). Activation of caspase-3 mediated pathways also causes reproductive (germ) cell apoptosis (39-41).

Berberine has been shown to prevent apoptosis by increasing the antiapoptotic protein Bcl-2 and reducing apoptotic proteins such as cytochrome-c, Bax, and caspases (42). There is also a study showing that berberine can prevent Alzheimer's disease by reversing GSK-3 β activation that targets Bcl-2 protein (43). Based on all these studies, it can be assumed that berberine may have a protective effect in CP-induced testicular apoptosis by both its antioxidant and antiapoptotic effects.

It is known that cyclophosphamide triggers an inflammatory reaction in animals with different mechanisms. Cytokines (42, 44-46) and PPAR γ pathway (47) are thought to play a role in these proinflammatory events.

Berberine can achieve its anti-inflammatory effect by inhibition of the MAPK pathway, inhibition of the NF-KB pathway, by RhoGTPase inhibition and PPAR γ activation (48).

There are studies showing that berberine treatment reduces TNF- α and IL-6 in cultures of various cells (49-52). The anti-inflammatory activity of berberine has been also observed in splenocytes, kidneys, and liver of NOD mice (17, 18). We also measured cytokine levels but only found a slight but statistically insignificant decrease only in IL-6 levels ($p > 0.05$). In fact, all above-mentioned studies were conducted on diabetic animal models, which might be confusing due to the inflammatory nature of diabetes itself.

As a result, we found degenerative changes in testicular tissue with CP, which were improved dose-dependently with berberine treatment. The role of oxidative stress, inflammation and apoptosis in this histological damage was evaluated and although no significant change was found in

terms of oxidative stress markers and cytokine levels in testicular homogenates, the apoptotic changes induced in testis by CP administration was significantly prevented and/or treated by berberine in a dose-dependent manner. Our results suggest that

berberine may have beneficial effects in preventing and/or treating testicular damage due to CP. Because these effects in animals are likely to be able to seen in humans, more animal and clinical studies should be conducted to confirm all these results.

REFERENCES

- Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:638-47.
- Ghobadi E, Moloudizargari M, Asghari MH, Abdollahi M. The mechanisms of cyclophosphamide-induced testicular toxicity and the protective agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13:525-36.
- Vernet P, Aitken RJ, Drevet JR. Antioxidant strategies in the epididymis. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;216:31-9.
- Ponticelli C, Escoli R, Moroni G. Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases? *Autoimmun Rev*. 2018;17:1022-7.
- Turk G, Ceribasi AO, Sakin F, Sonmez M, Atessahin A. Antiperoxidative and anti-apoptotic effects of lycopene and ellagic acid on cyclophosphamide-induced testicular lipid peroxidation and apoptosis. *Reprod Fertil Dev*. 2010;22:587-96.
- Drumond AL, Weng CC, Wang G, Chiarini-Garcia H, Eras-Garcia L, Meistrich ML. Effects of multiple doses of cyclophosphamide on mouse testes: accessing the germ cells lost, and the functional damage of stem cells. *Reprod Toxicol*. 2011;32:395-406.
- Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:271-82.
- Selvakumar E, Prahalathan C, Mythili Y, Varalakshmi P. Beneficial effects of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide-induced oxidative stress in mitochondrial fractions of rat testis. *Chem Biol Interact*. 2005;152:59-66.
- de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl*. 1992;13:379-86.
- Birdsall TC KG. Berberine: therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Altern Med Rev*. 1997 2:94-103.
- Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2009;123:22-6.
- Kulkarni SK, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytother Res*. 2010;24:317-24.
- Bhutada P, Mundhada Y Fau - Bansod K, Bansod K Fau - Dixit P, Dixit P Fau - Umathe S, Umathe S Fau - Mundhada D, Mundhada D. Anticonvulsant activity of berberine, an isoquinoline alkaloid in mice. (1525-5069 (Electronic)).
- Battu SK, Repka Ma Fau - Maddineni S, Maddineni S Fau - Chittiboyina AG, Chittiboyina Ag Fau - Avery MA, Avery Ma Fau - Majumdar S, Majumdar S. Physicochemical characterization of berberine chloride: a perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery. (1530-9932 (Electronic)).
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17:24-38.
- Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V Fau - Merad-Boudia M, Merad-Boudia M Fau - Nguyen AT, Nguyen At Fau - Thévenin M, Thévenin M Fau - Jaudon MC, Jaudon Mc Fau - Zingraff J, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. (0891-5849 (Print)).
- Cui G, Qin X, Zhang Y, Gong Z, Ge B, Zang YQ. Berberine differentially modulates the activities of ERK, p38 MAPK, and JNK to suppress Th17 and Th1 T cell differentiation in type 1 diabetic mice. *J Biol Chem*. 2009;284:28420-9.
- Lin W-HC-YL-Y. Protective effect of isoquinoline alkaloid berberine on

- spontaneous inflammation in the spleen, liver and kidney of non-obese diabetic mice through downregulating gene expression ratios of pro-/anti-inflammatory and Th1/Th2 cytokines. *Food Chemistry* 2012;131
19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
20. Abd El Tawab AM, Shahin NN, AbdelMohsen MM. Protective effect of Satureja montana extract on cyclophosphamide-induced testicular injury in rats. 2014(1872-7786 (Electronic)).
21. Motawi TM, Sadik NA, Refaat A. Cytoprotective effects of DL-alpha-lipoic acid or squalene on cyclophosphamide-induced oxidative injury: an experimental study on rat myocardium, testicles and urinary bladder. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:2326-36.
22. Selvakumar E, Prahalathan C, Mythili Y, Varalakshmi P. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid in cyclophosphamide induced oxidative injury in rat testis. *Reprod Toxicol.* 2004;19:163-7.
23. Salimnejad R, Soleimani Rad J, Mohammad Nejad D, Roshangar L. Effect of ghrelin on total antioxidant capacity, lipid peroxidation, sperm parameters and fertility in mice against oxidative damage caused by cyclophosphamide. *Andrologia.* 2018;50.
24. Xie R, Chen L, Wu H, Chen T, Wang F, Chen X, et al. GnRH Antagonist Improves Pubertal Cyclophosphamide-Induced Long-Term Testicular Injury in Adult Rats. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:4272575.
25. Myers CE, Hoelzinger DB, Truong TN, Chew LA, Myles A, Chaudhuri L, et al. Chemotherapy can induce weight normalization of morbidly obese mice despite undiminished ingestion of high fat diet. *Oncotarget.* 2017;8:5426-38.
26. Hu Y, Young AJ, Ehli EA, Nowotny D, Davies PS, Droke EA, et al. Metformin and berberine prevent olanzapine-induced weight gain in rats. *PLoS One.* 2014;9:e93310.
27. Lee M, McGeer EG, McGeer PL. Sodium thiosulfate attenuates glial-mediated neuroinflammation in degenerative neurological diseases. *J Neuroinflammation.* 2016;13:32.
28. Bashir S, Gilani AH. Antiuro lithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. 2010(1879-0712 (Electronic)).
29. Vladimir-Knezevic S, Blazekovic B, Kindl M, Vladoic J, Lower-Nedza AD, Brantner AH. Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the Lamiaceae family. *Molecules.* 2014;19:767-82.
30. Pongkittiphan V, Chavasiri W, Supabphol R. Antioxidant Effect of Berberine and its Phenolic Derivatives Against Human Fibrosarcoma Cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:5371-6.
31. Laamech J, El-Hilaly J, Fetoui H, Chtourou Y, Gouitaa H, Tahraoui A, et al. Berberis vulgaris L. effects on oxidative stress and liver injury in lead-intoxicated mice. *J Complement Integr Med.* 2017;14.
32. Abd El-Wahab Ae Fau - Ghareeb DA, Ghareeb DA, Sarhan Ee Fau - Abu-Serie MM, Abu-Serie Mm Fau - El Demellawy MA, El Demellawy MA. In vitro biological assessment of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine: antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects. 2013(1472-6882 (Electronic)).
33. Rafiee F, Nejati V, Heidari R, Ashraf H. Protective effect of methanolic extract of Berberis integerrima Bunge. root on carbon tetrachloride-induced testicular injury in Wistar rats. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14:133-40.
34. Shaker RA, Abboud SH, Assad HC, Hadi N. Enoxaparin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19:3.
35. Korsmeyer SJ, Wei MC, Saito M, Weiler S, Oh KJ, Schlesinger PH. Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. *Cell Death Differ.* 2000;7:1166-73.
36. Schwartz PS, Waxman DJ. Cyclophosphamide induces caspase 9-dependent apoptosis in 9L tumor cells. *Mol Pharmacol.* 2001;60:1268-79.
37. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998;281:1309-12.
38. Li J, Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene.* 2008;27:6194-206.
39. Potnuri AG, Allakonda L, Lahkar M. Crocin attenuates cyclophosphamide induced testicular toxicity by preserving glutathione redox system. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:174-80.
40. Kim JM, Ghosh SR, Weil AC, Zirkkin BR. Caspase-3 and caspase-activated deoxyribonuclease are associated with testicular germ cell apoptosis resulting from reduced intratesticular testosterone. *Endocrinology.* 2001;142:3809-16.
41. Ryan L, O'Callaghan YC, O'Brien NM. Generation of an oxidative stress precedes caspase activation during 7beta-

- hydroxycholesterol-induced apoptosis in U937 cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2004;18:50-9.
42. Hamsa TP, Kuttan G. Protective role of *Ipomoea obscura* (L.) on cyclophosphamide-induced uro- and nephrotoxicities by modulating antioxidant status and pro-inflammatory cytokine levels. *Inflammopharmacology*. 2011;19:155-67.
 43. Yu G, Li Y, Tian Q, Liu R, Wang Q, Wang JZ, et al. Berberine attenuates calyculin A-induced cytotoxicity and Tau hyperphosphorylation in HEK293 cells. *J Alzheimers Dis*. 2011;24:525-35.
 44. Sakura M, Masuda H, Matsuoka Y, Yokoyama M, Kawakami S, Kihara K. Rolipram, a specific type-4 phosphodiesterase inhibitor, inhibits cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in rats. *BJU Int*. 2009;103:264-9.
 45. Arafa HM. Uroprotective effects of curcumin in cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis paradigm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;104:393-9.
 46. Yigitaslan S, Ozatik O, Ozatik FY, Erol K, Sirmagul B, Baseskioglu AB. Effects of tadalafil on hemorrhagic cystitis and testicular dysfunction induced by cyclophosphamide in rats. *Urol Int*. 2014;93:55-62.
 47. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol*. 2007;23:303-12.
 48. Li Z, Geng YN, Jiang JD, Kong WJ. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:289264.
 49. Chen Y, Wang Y Fau - Zhang J, Zhang J Fau - Sun C, Sun C Fau - Lopez A, Lopez A. Berberine improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic rats in association with multiple factors of insulin resistance. 2011(2090-4649 (Electronic)).
 50. Shang W, Liu J, Yu X, Zhao J. [Effects of berberine on serum levels of inflammatory factors and inflammatory signaling pathway in obese mice induced by high fat diet]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2010;35:1474-7.
 51. Lou T, Zhang Z, Xi Z, Liu K, Li L, Liu B, et al. Berberine inhibits inflammatory response and ameliorates insulin resistance in hepatocytes. *Inflammation*. 2011;34:659-67.
 52. Choi BH, Ahn IS, Kim YH, Park JW, Lee SY, Hyun CK, et al. Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte. *Exp Mol Med*. 2006;38:599-605.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University HADYEK Ethical Committee (Number: 658, Date:14. 03.2018).

This study was presented as an poster presentation in 25rd National Congress of Turkish Pharmacology Society 4rd - 7th November 2019/Kusadasi/Turkey

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: NH, HA. Concept: MÖ, SY. Design: MÖ, SY, HA. Data Collection or Processing: VŞ, NH, HA. Analysis or Interpretation: SY, HA, MÖ. Literature Search: HA, SY, NH. Writing: HA, SY, NH.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The study was financially supported by Scientific Research Projects Unit of Eskişehir Osmangazi University (project no: 2018-2218.).

İmmünglobulin A Vaskülit Nüksü ile İlişkili Risk Faktörleri

Risk Factors Related to Recurrence of Immunglobulin A Vasculitis

Merve Cansu Polat, Zahide Ekici Tekin, Elif Çelikel, Vildan Güngörer, Tuba Kurt,
Nilüfer Tekgöz, Müge Sezer, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun,
Melike Mehveş Kaplan, Nimet Öner, Banu Çelikel Acar

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk
Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Çocukluk çağıının en sık görülen vaskülit olan immünglobulin A vaskülit (IgAV) küçük damarlarda immünglobulin A ve immün kompleks birikimi ile karakterize, genellikle kendi kendini sınırlayan sistemik bir vaskülitir. Spesifik bir laboratuvar testi olmayan IgAV'ne klinik ve histopatolojik bulgular ile tanı konulmaktadır. Kesin prognostik parametreler henüz net olarak tanımlanmamakla beraber nüksler yaygındır. Bu çalışmada, IgAV'nin demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar belirteçleri değerlendirilerek nüksleri öngörebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Romatolojisi Kliniği'nde Ocak 2012 ile Haziran 2021 tarihleri arasında takip edilen IgAV tanılı 318 hastanın klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada yer alan 318 olgunun 17'sinde (%5,3) nüks gelişti. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların medyan başlangıç yaşı, cinsiyet, hastalık başlangıç mevsimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Enfeksiyonun tetiklediği IgAV'nde daha az nüks geliştiği saptandı ($p=0,048$). Her iki grup arasında başvuruda bakılan; beyaz küre, hemoglobin, platelet, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, immünglobulin A, anti nükleer antikor, kompleman 3 ve 4 düzeyleri arasında fark yoktu. Tanı anında gastrointestinal, renal, eklem ve testis tutulum oranları arasında fark saptanmadı. Kortikosteroid kullanımı ve tedavi süresi açısından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,512$). Bu çalışmada IgAV'nin nüks oranı %5,3 olarak bulundu. Literatürde cilt tutulumuna renal tutulumun eşlik etmesinin ve 10 günden uzun süreli kullanılan kortikosteroid tedavisinin nüks için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda nüks ile ilişkili herhangi bir risk faktörü saptanmamakla beraber semptomlar başlamadan önce enfeksiyon öyküsü olan hastalarda daha az nüks geliştiği gösterildi. IgAV tanılı hastalarda nüksleri öngörmemize katkıda bulunan diğer olası faktörleri belirlemek için ileriye yönelik takip edilen geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı İmmünglobulin A vaskülit; Döküntü; Nüks; Tedavi

Abstract

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV) is the most common childhood vasculitis. It is a systemic vasculitis that is characterized by the accumulation of immunoglobulin A and immune complexes in small vessels and usually self-limited. Immunoglobulin A vasculitis is diagnosed by clinical and histopathological findings and has no specific laboratory test. Although the recurrence of IgAV are common the exact prognostic parameters have not been clearly defined yet. In this study, it was aimed to determine the risk factors that can predict relapses by evaluating the demographic, clinical features and laboratory markers of IgAV. The clinical and laboratory data of 318 patients with IgAV who were followed up in Ankara City Hospital Pediatric Rheumatology Clinic between January 2012 and June 2021 were evaluated retrospectively. Relapse was observed in 17 (5.3%) of 318 cases in the study. There was no significant difference between the median age of disease onset, gender, and season of the disease between patients with and without relapse. It was found that fewer recurrence rate in IgAV triggered by infection ($p=0.048$). There was no difference in white blood cell, hemoglobin, platelet, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, immunoglobulin A, antinuclear antibody, complement 3 and 4 levels measured at the time of admission between the groups. There was no difference in the rates of gastrointestinal, renal, joint and testicular involvement at the time of diagnosis. There was no significant difference between corticosteroid use and duration of treatment and recurrence ($p=0.512$). In this study, the recurrence rate of IgAV was found to be 5.3%. It has been shown that renal involvement accompanying skin involvement and corticosteroid therapy used for more than 10 days are risk factors for recurrence. In present study no risk factors were found to be associated with recurrence. We observed fewer recurrence in patients with a history of infection. The large patient series are necessary to identify other possible risk factors for recurrence in patients with IgAV.

Keywords: Childhood Immunoglobulin A vasculitis; Purpura; Recurrence; Treatment

Correspondence:

Merve Cansu POLAT
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk
Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye
e-mail: mervegulerpolat@gmail.com

Received 23.05.2022 Accepted 01.12.2022 Online published 12.12.2022

Polat MC, Ekici Tekin Z, Celikel E, Gungorer V, Kurt T, Tekgöz N, Sezer M, Karagöl C, Coskun S, Kaplan MM, Oner N, Çelikel Acar B. Risk Factors Related to Recurrence of Immunglobulin A Vasculitis, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):172-179
Doi: 10.20515/otd.1120184

1. Giriş

Henoch-Schönlein purpura olarak da bilinen immünglobulin A (IgA) vaskülit (IgAV) küçük damarlarda IgA ve immün kompleks birikimi ile karakterize, genellikle kendi kendini sınırlayan sistemik vaskülitir (1). Çocukluk çağıının en sık görülen vaskülit olan IgAV insidansı 3-26,7:100.000'dir. Sıklıkla 3-12 yaşlar arasında görülür ve 2 yaşından önce oldukça nadirdir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve erkek/kadın oranı 0,9'dan 1,8'e kadar değişmektedir (2). Spesifik bir laboratuvar testi olmayan IgAV'ne klinik ve histopatolojik bulgular ile tanı konulmaktadır. Günümüzde 2010 yılında yayınlanan Pediatric Rheumatology European Society (PReS) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından oluşturulan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre özellikle alt ekstremitelerde baskın ve trombositopeninin eşlik etmediği palpable purpura ile birlikte; yaygın karın ağrısı, biyopsi ile kanıtlanmış lökositoklastik vaskülit veya IgA depozitleri baskın proliferatif glomerülonefrit, artralji veya artrit ve renal tutulumdan birinin varlığı IgAV tanısı koydurur (3).

İmmünglobulin A vaskülit sık görülen bir vaskülit olmasına rağmen etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patojenik mekanizmalar belirsizliğini koruyor olsa da önceki çalışmalar IgAV'nin enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (4).

İmmünglobulin A vaskülitinin prognozu genellikle mükemmeldir ve çoğu hastada semptomlar ilk bir ay içinde kendiliğinden düzelir. Ancak morbidite ve mortaliteyle ilişkili ciddi sistemik tutulumlar ve uzun süreli komplikasyonlar nadiren ortaya çıkabilir (5). IgAV'nde nüks oranları çok değişkendir ve çalışmalarda %2,7-51,7 aralığında bildirilmiştir. (6-8). Nüks ile ilişkili faktörler çeşitli çalışmalarda ileri yaş, kalıcı purpura, tanı anında eklem ve gastrointestinal tutulum, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, steroid tedavisi, böbrek bulguları, altta yatan alerjik rinit olarak bildirilse de nükse neden olabilecek faktörler henüz kesin olarak tanımlanmamıştır (8-10).

Bu çalışmada; IgAV'nin demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının

değerlendirilmesi ve nüksleri öngörebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Hasta Seçimi ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Romatolojisi Kliniği'nde Ocak 2012 ile Haziran 2021 tarihleri arasında takip edilen 18 yaşından küçük IgAV tanılı 318 hastanın klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. En az 6 ay düzenli takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. IgAV tanısı European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) çalışma grubunun IgAV tanı ölçütlerine göre konuldu.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, hastalığın başladığı mevsim, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, tanı anındaki laboratuvar verileri, klinik bulguları ve uygulanan tedaviler kaydedildi. Karın ağrısı, gastrointestinal kanama, ultrasonografide barsak duvarı kalınlık artışı ve invajinasyon gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu olarak tanımlandı. Renal tutulum; mikroskopik hematüri (santrifüje edilmiş idrar incelemesinde her alanda 5'den fazla eritrosit), makroskopik hematüri (gözle görülür renk değişikliği), nefritik proteinüri (spot idrar protein/kreatinin: 0,2-2 mg/mgr krea), nefrotik proteinüri (spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mgr krea) ve akut böbrek yetmezliği açısından değerlendirildi. Eklem tutulumu; eklemde ağrı, şişlik ve/veya eklem hareket kısıtlılığının varlığı olarak tanımlanırken testis tutulumu; testiküler ağrı, epididimit, orşit ve torsiyon açısından değerlendirildi. Tüm hastalarda tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), gaitada gizli kan testi, tam idrar tahlili, nefelometre yöntemi ile IgA ve serum kompleman 3 ile 4 seviyeleriyle, indirekt immünfloresan tekniğiyle ölçülen anti nükleer antikor (ANA) sonuçları değerlendirildi. Hastalarda eşlik eden semptomlara yönelik yapılan mikrobiyolojik incelemeler (kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, viral

seroloji), yapıldıysa cilt ile böbrek biyopsi sonuçları ve ailevi Akdeniz ateşi (AAA) gen (*MEFV*) sonuçları kaydedildi. İzlemde IgAV tanısından ilk nükse kadar geçen süre ve nüks sayısı kaydedildi. IgAV'i ile takipte asemptomatik 3 ayın sonunda; yeni bir kutanöz lezyon alevlenmesi ve/veya vaskülitin diğer sistemik belirtileri için nüks terimi kullanıldı.

Bu çalışma için etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (E. Kurul protokol no: E2-22-1791)

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için Statistical Package for social sciences (SPSS) 22.0 versiyonu kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistik kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler medyan ve mean (standart sapma) ile sunuldu. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

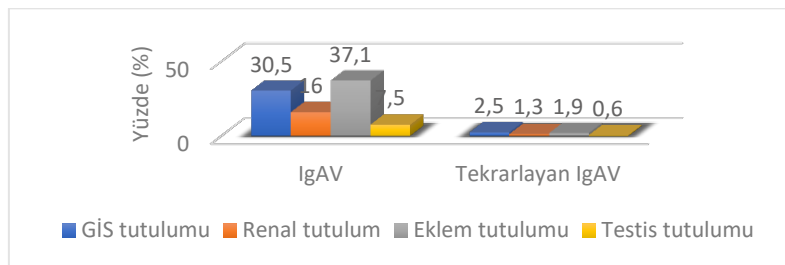
Demografik veriler

İmmünglobulin A vaskülit tanısı ile çalışmaya dahil olan 318 olgunun 17'sinde

(%5,3) nüks gelişti. Hastaların 7'si ilk 6 ayda, 8'i ilk 1 yılda ve 2'si 2 yılda nüks etti. Medyan nüks zamanı 12 ay (3-24) olarak bulundu. Medyan yaş IgAV ile takip edilen hastalarda 7,5 yıl; nüks gelişen grupta 8,4 yıldır. Nüks gelişmeyen gruptaki olguların 135'i (%42,5) kız, 183'ü (%57,5) erkek; nüks gelişen olguların 6'sı (%1,9) kız, 11'i (%3,5) erkekti. Her iki grup arasında medyan yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,412$, $p=0,363$). Hastaların ortalama takip süresi nüks etmeyen grupta $26,8 \pm 14$ ay iken nüks eden grupta $24,4 \pm 14,5$ aydır. Hastalık başlangıç dönemi en sık sonbahar aylarındaydı ve gruplar arasında mevsimsel açıdan fark yoktu ($p=0,054$). Hastaların %47,5'inde en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%43,8) olmak üzere geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Nüks eden 4 (%1,3) ve etmeyen 147 (%46,2) hastada IgAV öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı ($p=0,048$) (Tablo 1).

Klinik Özellikler

Tanı anında tüm hastalarda döküntü mevcuttu. Döküntüye sırası ile hastaların 124'ünde (%39) eklem, 105'inde (%33) GİS, 55'inde (%17,3) renal ve 26'sında (%8,2) testis tutulumu eşlik etmekteydi. Nüks gelişen gruptaki hastaların 8'inde (%2,5) GİS, 6'sında (%1,9) eklem, 4'ünde (%1,3) renal ve 2'sinde (%0,6) testis tutulumu vardı. Başvuru anında iki grup arasında GİS ($p=0,288$), eklem ($p=0,804$), renal ($p=0,509$) ve testis ($p=0,639$) tutulumu açısından fark saptanmadı (Grafik 1).



Şekil 1. Nüks olan ve olmayan hastalarda sistem tutulumları

Laboratuvar Bulguları

Tanı anında bakılan tam kan sayımı, ESH, CRP, ANA, kompleman seviyeleri ve IgA değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlendi. Nüks gelişen gruptaki hastaların 1’inde (%0,3) düşük titrede (1/100) ANA pozitifliği vardı ve bu hastada izlemde diğer romatolojik hastalıklarla klinik korelasyon saptanmadı. Sebat eden döküntü, şiddetli GİS veya eklem tutulumu nedeni ile seçilmiş hastalarda olası AAA için genetik analiz (*MEFV*) yapıldı. Nüks gelişen grupta 8/17 (%47,1) hastaya bakılan *MEFV* gen analizinde 2/17 (%11,8) hastada patojenik ekson 10 mutasyonu saptanırken 3/17 (%17,6) hastada klinik önemi belirsiz ekson 2 mutasyonu saptandı. Mutasyon saptanan 5 hastanın birinde izlemde AAA kliniği gelişti ve kolşisin tedavisi başlandı.

Tedavi

İmmüngobulin A vaskülitine ile takip edilen 142 (%44,6) hastanın steroid tedavisine ihtiyacı oldu. Tek organ etkilenimi ile 124 (%38,9) hastaya, çoklu organ tutulumu ile 18 (%5,7) hastaya steroid başlandı. Nüks etmeyen grupta sadece GİS tutulumu için 86 (%27), renal

tutulmuş için 14 (%4,4), testis için 14 (%4,4), cilt tutulumu için 4 (%1,3) ve periferik sinir etkilenimi için 2 (%0,6) hastanın steroid ihtiyacı oldu. Nüks eden grupta sadece GİS tutulumu için 3 (%0,9) ve testis tutulumu için 1 (%0,3) hastaya steroid verildi. Başlangıç tedavisi olarak hastaların 3’üne (%0,9) pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün), 3’üne (%0,9) 2 mg/kg/gün intravenöz (iv) veya oral steroid tedavisi verildi. Diğer grupta başlangıç tedavisi olarak hastaların 24’üne (%7,6) pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün), 112’sine (%35,2) 2 mg/kg/gün iv veya oral steroid tedavisi verildi. Steroid kullanım süresi ile nöks arasında ilişki saptanmadı ($p=0,493$). Nüks gelişmeyen gruptaki steroid alan hastaların 94’ü (%29,6) 4 haftadan kısa ve 42’si (%13,2) 4 haftadan uzun steroid tedavisi aldı. Nüks gelişen gruptaki hastaların yarısı ($n=3$, %0,9) 28 günden kısa diğer yarısı 28 günden uzun süre steroid tedavisi aldı.

Nüks gelişmeyen grupta steroid tedavisine yanıtı olmayan hastaların 8’ine (%2,5) siklofosfamid (CYC), 6’sına (%1,9) İVİG ve 2’sine (%0,6) plazmaferez tedavileri uygulandı. Nüks gelişen grupta hiçbir hastanın CYC, İVİG ve plazmaferez tedavilerine ihtiyacı olmadı. Nüks ile CYC ($p=0,496$), İVİG ($p=0,557$) ve plazmaferez ($p=0,736$) tedavileri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. İmmünglobulin A vaskülitine tanılı hastaların başvuru anındaki demografik verileri

	Nüks var (n=17, %5,3)	Nüks yok (n=301, %94,7)	p
Medyan başvuru yaşı yıl (min-mak)	8,40 (3-14)	7,5 (2-18)	p=0,412
Cinsiyet (n,%)			
Kız (n=135, %42,5)	6 (%1,9)	129 (%40,6)	p=0,363
Erkek (n=183, %57,5)	11 (%3,5)	172 (%54,1)	
Mevsim			
İlkbahar (n=91, %28,6)	1 (%0,3)	90 (%28,3)	p=0,054
Yaz (n=41, %12,9)	4 (%1,3)	37 (%11,6)	
Sonbahar (n=103, %32,4)	9 (%2,8)	94 (%29,6)	
Kış (n=83, %26,1)	3 (%0,9)	80 (%25,2)	
Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü			
Var (n=151, %47,5)	4 (%1,3)	147 (%46,2)	p=0,048*
Yok (n=167, %52,5)	13 (%4,1)	154 (%48,4)	

Tablo 2. Başvuru laboratuvar verileri

	Nüks IgAV (n=17, %5,3)	IgAV (n=301, %94,7)	p
BK /mm ³ , medyan (IQR)	11,2 (9,5-13,3)	10,7 (8,5-13,8)	0,799
HGB gr/dL, medyan (IQR)	13,3 (12,1-13,6)	12,9 (12,1-13,6)	0,086
PLT /mm ³ , medyan (IQR)	398 (329-514)	363 (318-451)	0,217
ESH mm/sa, medyan (IQR)	17 (10-28)	22 (12-34)	0,400 m
CRP mg/dL, medyan (IQR)	2,6 (0,3-7,4)	1,18 (0,45-2,77)	0,347
C3 mg/dL, medyan (IQR)	130 (119-150)	121 (106-135)	0,107
C4 mg/dL, medyan (IQR)	27,9 (18,7-40)	22,7 (18,1-26,9)	0,099
IgA mg/dL, medyan (IQR)	216 (146-350)	206 (144-286)	0,544
MEFV			
Bakılmayan (n=269, %84,6)	9 (%2,8)	260 (%81,8)	p=0,005*
Bakılan			
Normal (n=24, %7,5)	3 (%0,9)	21 (%6,6)	
Ekzon 10 mutasyonu (n=17, %5,3)	2 (%0,6)	15 (%4,7)	
Diğer (n=8, %2,5)	3 (%0,9)	5 (%1,6)	

Tablo 3. Nüks eden ve etmeyen olguların tedavilerinin kıyaslanması

	Nüks IgAV (n=17, %5,3)	IgAV (n=301, %94,7)	p
Steroid Kullanımı			
Yok (n=174, %54,7)	11 (%3,3)	165 (%51,9)	p=0,493
<28 gün (n=98, %30,8)	3 (%0,9)	94 (%29,6)	
>28 gün (n=46, %14,5)	3 (%0,9)	42 (%13,2)	
CYC kullanımı			
Var (n=, %)	0	8 (%2,5)	p=0,496
Yok (n=, %)	17 (%5,3)	293 (%92,1)	
İViG kullanımı			
Var (n=, %)	0	6 (%1,9)	p=0,557
Yok (n=, %)	17 (%5,3)	295 (%92,8)	
Plazmaferez			
Var (n=, %)	0	2 (%0,6)	p=0,736
Yok (n=, %)	17 (%5,3)	299 (%94)	

4. Tartışma

İmmünglobulin A vaskülit, küçük damarlarda IgA ve immün kompleks birikimi ile gelişen genellikle kendi kendini sınırlayan çocukluk çağıının en sık sistemik vaskülitidir (1). IgAV'de kesin nedenlerini tanımlayamamak da nüks görülebilmektedir. Bu çalışma ile IgAV tanısıyla takip edilen hastalarımızı nüksü ön görebilecek parametreleri belirlemek için retrospektif olarak gözden geçirdik. Çalışma sonucunda IgAV semptomlarını yakın zamanda geçirilen enfeksiyonun tetiklediğini düşündüğümüz hastalarda daha az nüks geliştiğini gözlemledik.

İmmünglobulin A vaskülitinin tekrar etme sıklığı ile ilgili olarak literatürde değişken yüzdeler görülebilmektedir ve kesin insidansı

net olarak bilinmemektedir (6, 11-15). Rapor edilen nüks oranlarındaki değişiklik, çalışmalarda kullanılan nüks tanımlarının standart olmamasıyla ilişkilidir. İki haftalık asemptomatik bir dönemden sonra belirtilerin yeniden ortaya çıkmasını nüks olarak tanımlayan, IgAV'li 74 çocukla yapılan prospektif bir çalışmada nüks oranı %66 olarak bildirilmiştir (7). Calvo-Río ve ark. 417 IgAV'li hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında nüks süresini 1 ay olarak belirlemişler ve nüks sıklığını %32 olarak saptamışlardır (6). Wei-Te-Lei ve ark. ise nüksü ilk ataktan 3 ay sonra gelişen semptomlar olarak tanımlamış ve nüks oranı %16,4 olarak verilmiştir (8). Bu çalışmada nüks tanımı Wei-Te-Lei ve ark.'nın

tanımına benzer şekilde asemptomatik 3. ayın sonunda yeni bir kutanöz lezyon alevlenmesi veya vaskülitin diğer sistemik belirtilerinin yaşanması olarak tanımlandı ve nöks sıklığı, nökse kadar geçen sürenin bazı serilere göre daha uzun olmasından dolayı, %5,3 olarak belirlendi.

Nüksler sırasındaki klinik belirtiler, farklı çalışmalarda büyük değişkenlik göstermiştir. Bununla birlikte, en yaygın özellik, izole veya gastrointestinal veya renal tutulum ile birlikte kutanöz lezyonların varlığıdır (12,14). Çalışmamızda nöks gelişen hastaların %47'sinde GİS ve %35'inde eklem tutulumu vardı. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında başvuru klinik bulguları arasında fark saptanmadı. Tüm IgAV hastalarının, tanı anındaki klinik bulgularından bağımsız olarak, nöks gelişimi açısından takip edilmeleri gereklidir.

Shin ve ark. hastalık başlangıcının 10 yaştan büyük olmasını, şiddetli karın ağrısı, persistan purpura (>1 ay) ve lökositoz varlığını nöks için prognostik faktörler olarak bildirmiştir (11). Byun ve ark. erişkin IgAV için; yaş (> 30 yaş), altta yatan bir hastalığın varlığı, inatçı purpura (>1 ay), karın ağrısı ve hematüri varlığını nöks gelişiminin risk faktörleri olarak tanımladılar (9). IgAV ile takip edilen 417 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada tanı sırasında eklem ve gastrointestinal belirtilerin varlığı ve enfeksiyon öyküsü bağımsız prediktif faktörler olarak belirlenmiştir (6). Çalışmamızda nöks için bağımsız bir prognostik faktör saptanmadı. Öte yandan, Calvo-Rio ve ark. (6) IgAV'li çocuklarda nöks riskine karşı enfeksiyonun koruyucu rolü olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda IgAV tanısı sırasında enfeksiyon öyküsü olan hastalarda nöksün daha az olduğunu gözlemledik.

Prais D. ve ark tarafından yürütülen bir çalışmada nöks ile laboratuvar verileri arasında herhangi bir ilişki saptanmazken başvuru anında lökositoz saptanan hastalarda nöks riskinin arttığını gösteren bir çalışma bildirilmiştir (9,12). Çalışmamızda başvuru anında bakılan tam kan sayımı, ESH, CRP, IgA ve kompleman düzeyleri ile nöks arasında ilişki saptanmadı. ANA pozitifliğinin nöks

eden grupta daha yaygın olarak bildirildiği (6) çalışmalar olsa da çalışmamızda ANA pozitifliği ile nöks arasında ilişki saptamadık. Nüks eden grupta saptanan ANA pozitifliği ile diğer romatolojik hastalıklarla klinik ilişki de gösterilemedi. ANA pozitifliği, hastaların tıbbi öykülerinde altta yatan romatolojik hastalığa işaret eden semptomlar olduğu takdirde göz önüne alınmalıdır. IgAV'de eşlik eden romatolojik bir hastalık ve/veya herhangi bir hastalığa ikincil kontrol edilemeyen inflamasyon olduğu takdirde hastalık seyrinin beklenenden ağır olması ya da nöks gelişmesi olasıdır. Bu durumu destekler şekilde Kışla Ekinci ve ark. AAA ile birliktelik gösteren IgAV hastalarının daha sık karın ağrısı ve invazyasyon ile başvurduğunu göstermiştir (16). Kargın Çakıcı ve ark. ise 1120 IgAV'li hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 238 (%21,3) hastada ekson 10 mutasyonunun olduğunu göstermiş ve *MEFV* mutasyonu olan hastalarda karın ağrısı, eklem tutulumu, skrotal tutulum ve nöksün daha sık bulunduğunu bildirmiştir. Homozigot ekson 10 mutasyonları ile daha şiddetli özellikler saptanırken, ekson 2 varyantları ile IgAV klinik seyri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (17). Çalışmamızda ise nöks gelişen grupta %47,1 hastaya bakılan *MEFV* gen analizi sonucunda %11,8 hastada patojenik ekson 10 mutasyonu, %17,6 hastada ekson 2 mutasyonu saptandı. Öte yandan Can ve ark. *MEFV* gen mutasyonlarının IgAV'nde böbrek ve GİS tutulum sıklığı ve prognoz, komplikasyon gelişimi ve steroid kullanımı ile ilişkili olmadığını göstermiştir (18). Bu nedenle IgAV hastalarında aile öyküsü, AAA kliniği ile uyumlu bulguların varlığı, beklenenden ağır seyir ve nöks gibi durumlar göz önüne alınarak, gerekli görülen hastalarda, *MEFV* analizinin değerlendirilmesi uygundur.

Lei ve ark (8) IgAV'nde steroid kullanım oranını %40,8 olarak bildirmiş ve daha fazla steroid kullanımının (>10 gün) daha düşük nöks oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durumu destekler şekilde, başka bir çalışmada IgAV hastalarının %88,7'sinin çeşitli sistem tutulumları nedeni ile steroid tedavisi aldığı ve bu hasta grubunda nöks oranının %5,2 olduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca Fretzayas ve ark. (7) şiddetli klinik

seyri olan hastaların sadece %18'inde kortikosteroid tedavisi kullanmış ve bugüne kadar olan en yüksek nöks oranını (%66) bildirmiştir. Çalışmamızda 142 hastaya steroid tedavisi uygulandı. Steroid uygulama süresi medyan 28 gün saptandığı için hastalar 28 günden kısa ve uzun süreli tedavi alma durumlarına göre ikiye ayrıldı ve tedavi süresi ile nöks arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde, Calvo-Río ve ark. steroid kullanımı ve süresi ve diğer uygulanan tedavilerle nöks arasında ilişki saptamadığını bildirmiştir (6).

İmmünglobulin A vaskülit hastalarında nöks ile ilişkili faktörleri ortaya koymayı amaçlayan çalışmamızın, retrospektif dizaynı

KAYNAKLAR

1. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of Immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology* (Oxford). 2019;58:1607-16.
2. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. (2021), Textbook of Pediatric Rheumatology. Eighth Edition. Philadelphia: Elsevier. p:456-466.
3. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. Eular/Printo/Pres criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008 Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:798-806.
4. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, et al. The immunobiology of Henoch-Schonlein purpura. *Autoimmun Rev*. 2008;7: 179-84.
5. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch- Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005; 90:916-920.
6. Calvo-Río V, Hernandez JL, Ortiz-Sanjuan F, et al. Relapses in patients with Henoch-Schonlein purpura: analysis of 417 patients from a single center. *Medicine*. 2016;95: e4217.
7. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, et al. Henoch-Schonlein purpura: a long-term prospective study in Greek children. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:324-31.
8. Wei-Te Lei, Po-Li Tsai, Szu-Hung Chu, et al. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schonlein purpura in children from a 16-year nationwide database. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16:25.
9. Ji-Won Byun, Hee-Jin Song, Lucia Kim, et al. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schonlein Purpura. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:139-144.
10. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:143-53.
11. Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:56-60.
12. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent Henoch-Schonlein purpura in children. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:25-8
13. Rigante D, Candelli M, Federico G, et al. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int*. 2005;25:45- 8.
14. Alfredo CS, Nunes NA, Len CA, et al. Henoch-Schonlein purpura: recurrence and chronicity. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:177-80
15. Calvino MC, Llorca J, García-Porrúa C, et al. Henoch-Schonlein Purpura in children from Northwestern Spain: A 20-Year Epidemiologic and Clinical Study. *Medicine*. 2001;80:279-90.
16. Ekinci RMK, Balci S, Bisgin A, et al. MEFV gene variants in children with Henoch-Schonlein purpura and association with clinical manifestations: a single-center Mediterranean experience. *Postgrad Med* 2019;131:68-72.
17. Kakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schonlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol* 2019;38:1947-1952.
18. Can E, Yaprak ZK, Hamilçikan Ş, et al. MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schonlein

ve nöks gelişen IgAV hastalarının göreceli az sayısı temel kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, çocukluk çağının en sık görülen vaskülit olan IgAV'nde insidansı çok değişken olsa da nöks gelişebilmektedir. Bu çalışmada nöks için belirleyici öne çıkan bir faktör gözlemlenmemiştir ancak semptomlar başlamadan önce enfeksiyon öyküsü olan hastalarda daha az nöks geliştiği gösterilmiştir. Nöks gelişimine yatkınlık yaratan ya da nöks gelişimine karşı koruyan faktörlerin ortaya konulması için prospektif ve daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

purpura. *Arch Argent Pediatric* 2018;116:e385-e391.

19. Lee YH, Kim YB, Koo JW, et al. Henoch-Schonlein Purpura in children hospitalized at a tertiary hospital during 2004-2015 in Korea: epidemiology and clinical management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19: 175–85.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara İl Sağlık Müdürlüğü 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: E2-22-1791, Tarih: 11.05.2022).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/Kavram: M.C.P, B.Ç.A, Z.E.T Tasarım: M.C.P, E.Ç, V.G Veri Toplama: T.K, N.T, M.S Veri İşleme: S.C, C.K, N.Ö Analiz/Yorum: M.C.P, Z.E.T Literatür Taraması: M.C.P Yazma: M.C.P

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Investigation of the Frequency and Significance of Gastric Metaplasia in Duodenal Biopsy Materials of Untreated Pediatric Celiac Patients

Tedavi Edilmemiş Pediatrik Çölyak Hastalarının Duodenal Biyopsi Materyallerinde Gastrik Metaplazi Sıklığının ve Öneminin Araştırılması

¹Funda Canaz, ¹Damla Oflas, ¹Evrin Yılmaz, ¹Deniz Arık ²Yusuf Aydemir, ²Zeren Barış, ³Hülya Özen

¹ Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Pathology, Eskişehir, Turkey

²Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Eskişehir, Turkey

³Eskişehir Gulhane Faculty of Medicine, University of Healy Sciences, Medical Informatics Department, Ankara, Turkey

Abstract

Gastric (foveolar) metaplasia (GM) in the duodenum occurs in many cases where duodenitis develops histologically. However, few studies have investigated the presence of GM in celiac patients. This study aimed to determine the prevalence of GM and its relationship with clinicopathological parameters in untreated pediatric celiac patients. Duodenal biopsy specimens of 153 pediatric cases were analyzed. MUC5AC immunohistochemical staining was applied to all cases to detect GM. The patient group was evaluated in terms of the disease activity score (DAS), neutrophilic activity score (NAS), eosinophilic infiltration, and presence of intramucosal Brunner glands. The rate of GM was 53.4% in the control group and 98.8% in the patient group. GM was observed as diffuse morphology at a rate of 4.1% (n:3) in the control group and 55% (n:44) in the patient group (p<0.001). Diffuse type of GM was more frequent in girls in the patient group (p=0.03). When GM (focal/diffuse) age, DAS, NAS, and all histopathological parameters were compared, a statistically significant difference was found between diffuse GM and DAS, and NAS. (p=0.023 and p=0.039, respectively). The present study considered that duodenal neutrophilia and increased disease activity might play a role in the development of GM in celiac patients. We think that it would be appropriate to include a diffuse type of GM, which can be easily detected by immunohistochemical or histochemical methods, in pathology reports as a finding of histologically active celiac disease.

Keywords: Gastric metaplasia, celiac disease, duodenum, pathology

Özet

Duodenumda gastrik (foveolar) metaplazi (GM), histolojik olarak duodenitin geliştiği birçok durumda ortaya çıkar. Bununla birlikte, çölyak hastalarında GM'nin varlığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışma, tedavi edilmemiş pediatrik çölyak hastalarında GM prevalansını ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır. 153 pediatrik olgunun duodenal biyopsi örneği incelendi. GM'yi saptamak için tüm olgulara MUC5AC immünohistokimyasal boyası uygulandı. Hasta grubu hastalık aktivite skoru (DAS), nötrofilik aktivite skoru (NAS), eozinofilik infiltrasyon ve intramukozal Brunner bezlerinin varlığı açısından değerlendirildi. GM, kontrol grubunda %53.4, hasta grubunda ise %98.8 idi. GM, kontrol grubunda %4,1 (n:3) ve hasta grubunda %55 (n:44) oranında yaygın morfolojide gözlemlendi (p<0,001). Hasta grubundaki kızlarda yaygın GM daha sıkı (p=0.03). GM (fokal/yaygın) yaş, DAS, NAS ve tüm histopatolojik parametreler karşılaştırıldığında, yaygın GM ile DAS ve NAS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (sırasıyla p=0.023 ve p=0.039). Bu çalışmada, çölyak hastalarında GM gelişiminde duodenal nötrofil ve artmış hastalık aktivitesinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. İmmünohistokimyasal veya histokimyasal yöntemlerle kolaylıkla saptanabilen diffüz tip GM'nin patoloji raporlarında histolojik olarak aktif çölyak hastalığı bulgusu olarak yer almasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Gastrik metaplazi, çölyak hastalığı, duodenum, patoloji

Correspondence:

Funda CANAZ
Eskişehir Osmangazi University,
School of Medicine, Department of
Pathology, Eskişehir, Turkey
e-mail: fundacanaz@hotmail.com

Received 17.08.2022 Accepted 01.12.2022 Online published 07.02.2023

Canaz F, Oflas D, Yılmaz E, Arık D, Aydemir Y, Barış Z, Özen H, Investigation of the Frequency and Significance of Gastric Metaplasia in Duodenal Biopsy Materials of Untreated Pediatric Celiac Patients, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):180-187
Doi: 10.20515/otd.1161843

1. Introduction

Gluten-sensitive enteropathy, known as celiac disease (CD), is an immune-mediated disease that causes malabsorption, characterized by triggering inflammation in the small intestine after exposure to gluten in genetically predisposed individuals (1,2). The prevalence of CD is approximately 1% in the United States. Compared to adults, the worldwide prevalence of biopsy-confirmed CD is higher in children (0.9% vs. 0.5%) (3). The incidence and prevalence of CD in children have been reported to increase gradually in recent years (4). Typical histopathological findings in celiac patients are villus atrophy, crypt hyperplasia, intraepithelial lymphocytosis, and increased lymphoplasmacytic cells in the lamina propria (3,5,6). Gastric (foveolar) metaplasia (GM) in the duodenal mucosa of celiac patients has rarely been reported. GM is characterized by the replacement of non-gastric epithelial cells with cells of the gastric phenotype. The first change in the intestine usually occurs in a superficial region of the villi. Metaplastic cell resembles the mucus-secreting foveolar or gastric pit cells found in superficial sections of glands in the gastric body and antrum (7). Increased gastric acid secretion has been indicated to play a role in the development of duodenal GM (8,9). A study evaluating conditions that may be associated with GM in the duodenum revealed that GM was more common in men with high gastric acid output. GM was not more common in *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-positive patients, but if the presence was greater in extent, suggesting that the mucosal injury related to active duodenitis in these patients may act as a further stimulus to metaplasia (10,11). This study aimed to determine the incidence of GM and investigate the relationship of GM with clinicopathological parameters in duodenal biopsy materials of pediatric CD.

2. Materials and Methods

Study population

Duodenal endoscopic biopsy material of 153 pediatric patients who applied to the pediatric gastroenterology and hepatology department between 2009 and 2019 was included in the study. 73 duodenal biopsies with endoscopic

and histopathological normal appearance were determined as the control group. The celiac patient group consisted of 80 cases whose diagnosis of CD was supported clinically and histopathologically. All biopsy samples in this group were obtained before gluten-free diet therapy. Biopsy materials taken from the bulb and biopsy specimens from patients with a history of concurrent inflammatory bowel disease or a diagnosis of *H.pylori* gastritis were excluded.

Histological analysis

Routine 5 µm thick hematoxylin and eosin-stained sections used for diagnosis were reviewed. The evaluated parameters and the scoring systems used for each parameter are summarized in Table 1. The disease activity score (DAS) was determined as a total score including villous architecture, crypt hyperplasia, lymphoplasmacytic infiltration of the lamina propria, and intraepithelial lymphocyte (IEL) score. The number obtained by dividing the number of IEL per 100 enterocytes by 20 was determined as the IEL score. The neutrophilic activity score (NAS) was determined according to the presence of neutrophilic infiltration, superficial neutrophilic exocytosis, neutrophilic cryptitis, and neutrophilic microabscess in the lamina propria and calculated by summing scores for all parameters (range, 0 to 8). Other parameters were scored according to their presence and extent of eosinophilic infiltration, GM, and intramucosal Brunner glands (2). MUC5AC (clone CLH2, DAKO) immunohistochemical staining was applied to all paraffin blocks to evaluate GM.

Statistical Analysis

Data analysis was performed with IBM SPSS 21 program. Summary values of quantitative (numeric) variables were presented as mean±standard deviation or median (Q1-Q3) values, while qualitative (categorical) variables were as frequency and percentages. The normality of quantitative variables was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Mann-Whitney U test was used for two-group comparison when the normality failed. The relationship between qualitative variables was

examined with chi-square tests. Factors affecting CD were investigated with a multiple logistic regression model. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

The study population consisted of 2 groups; a patient group consisting of 80 cases with a median age of 8 years (range, 4-11) (57.5% female) and a control group consisting of 73 cases with a median age of 14 years (range, 11-16) (53.4% female). In addition, the rate of cases aged <10 years was 41.2% (n:63), and

58.8% (n:90) were ≥ 10 years in the entire study group.

Prevalence of GM

The rate of GM was 53.4% (n:66) in the control group and 98.8% (n:79) in the patient group. GM was observed as diffuse morphology at a rate of 4.1% (n:3) in the control group and 55% (n:44) in the patient group ($P < 0.001$) (see Figure 1-2). GM was not observed in one case in the patient group.

Table 1. Histopathologic Parameters and Scoring System

Parameter	Scoring system
DAS	
Villous architecture	0: Normal 1: Mild blunting 2: Moderate blunting 3: Flat
Crypt architecture	0: Normal 1: Hyperplasia 2: Atrophy
Lamina propria lymphoplasmacytic infiltration	0: No increase 1: Mild increase 2: marked increase
IEL score	IEL/100 enterocytes (divided by 20);
NAS	
Lamina propria neutrophilic infiltration	0: None 1: Few foci in the lamina propria 2: Multifocal
Surface neutrophilic exocytosis	0: Absent 1: Few foci 2: Multifocal
Neutrophilic cryptitis	0: Absent 2: Present
Neutrophilic microabscess	0: Absent 2: Present
Eosinophilic infiltration	
Lamina propria eosinophils	Number per HPF: 5 fields counted
Eosinophilic exocytosis	0: Absent or focal 1: Multifocal exocytosis without associated epithelial damage 2: Marked exocytosis with associated epithelial damage and/or eosinophilic microabscesses
Gastric metaplasia	0: Absent 1: Focal (<5% of surface epithelium) 2: Diffuse
Intramucosal Brunner glands	0: Absent 1: Focal 2: Prominent (> 50% of the lamina propria)

Clinicopathological findings and relationship with gastric foveolar metaplasia in the patient group

The median DAS, NAS, IEL, and eosinophil counts in celiac patients were 7.5 (range, 7-8.13), 2 (range, 0-4), 49 (range, 42-54), and 30 (range, 20-49), respectively. Types of GM

in celiac patients were compared according to gender and histopathological findings. Diffuse-type GM proportion was significantly higher in female patients ($P = 0.03$). Diffuse-type GM was observed more frequently in cases with severe villous atrophy, multifocal neutrophilic infiltration, surface neutrophilic exocytosis, neutrophilic cryptitis, and intramucosal Brunner glands (Figure 3). However, there was no statistically significant difference (see Table 2). DAS and NAS scores were significantly higher in the diffuse

GM group ($P = 0.023$ and $P = 0.039$, respectively). Nonetheless, no differences were observed according to age, eosinophil count ($P = 0.419$), and IEL count ($P = 0.366$) between types of GM (see Table 3). In multivariate regression, the diffuse-type GM correlated positively with age (≥ 10 years), and NAS. (see Table 4).

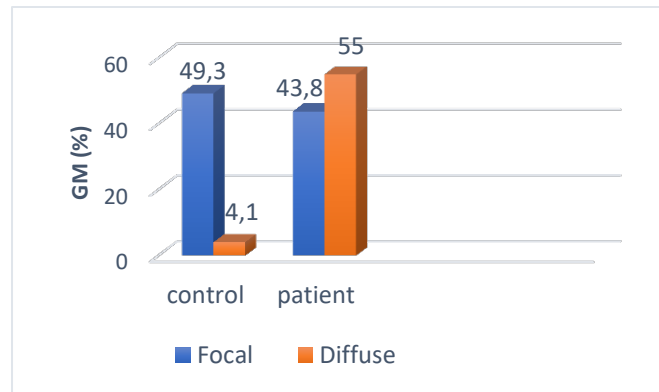


Figure 1. Distribution of gastric metaplasia in groups.

Table 2. Gastric metaplasia and clinicopathological parameters in celiac patients.

GM	Focal (n,%)	Diffuse (n,%)	P value
Gender			0.03
Female	13 (37.1%)	32 (72.7%)	
Male	22 (62.9%)	12 (27.3%)	
Villous architecture			0.63
Mild blunting	11 (31.4%)	8 (18.2%)	
Moderate blunting	19 (54.3%)	20 (45.5%)	
Flat	5 (14.3%)	16 (36.4%)	
Crypt architecture			N
Hyperplasia	35 (100%)	44 (100%)	
Lymphoplasmacytic infiltration			0.129
Mild increase	6 (17.1%)	2 (4.5%)	
Marked increase	29 (82.9%)	42 (95.5%)	
Neutrophilic infiltration			0.74
None	15 (42.9%)	14 (31.8%)	
Few foci	7 (20%)	3 (6.8%)	
Multifocal	13 (37.1%)	27 (61.4%)	
Surface neutrophilic exocytosis			0.113
Absent	23 (65.7%)	21 (47.7%)	
Few foci	7 (20%)	8 (18.2%)	
Multifocal	5 (14.3%)	15 (34.1%)	
Neutrophilic cryptitis			0.113
Absent	32 (91.4%)	33 (75%)	
Present	3 (8.6%)	11 (25%)	
Neutrophilic microabscess			N
Absent	35 (100%)	44 (100%)	
Present	0 (0%)	0 (0%)	
Intramucosal Brunner glands			0.766
Absent	14 (40%)	4 (31.8%)	
Focal	19 (54.3%)	27 (61.4%)	
Prominent	2 (5.7%)	3 (6.8%)	

*N: No statistics are computed

Table 3. Comparison of quantitative variables and gastric metaplasia in celiac patients.

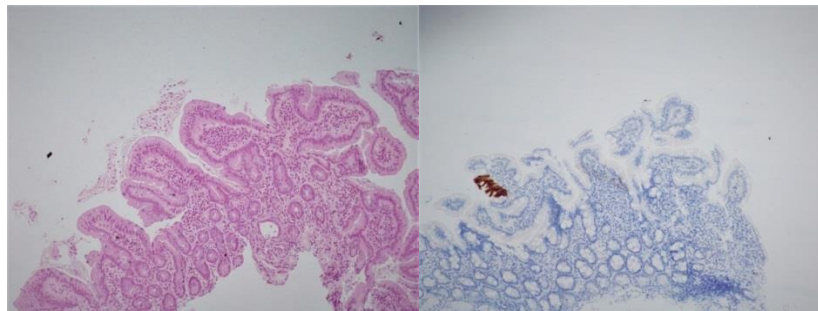
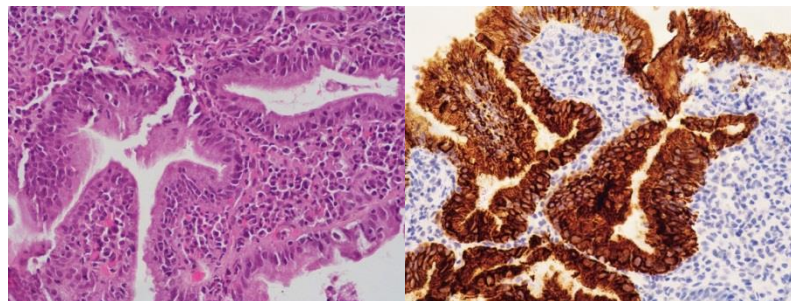
	Focal GM Mean $\pm$ SD	Median (min-max)	Diffuse GM Mean $\pm$ SD	Median (min-max)	P value
Age	7 $\pm$ 4	7 (4-10)	8 $\pm$ 4	9 (6-11)	0.311
IEL	49 $\pm$ 9	45 (42-50)	49 $\pm$ 7	50 (45-55)	0.366
DAS	7.06 $\pm$ 1.06	7.10 (6.25-8)	7.58 $\pm$ 0.93	7.5 (7.18-8.25)	0.023
NAS	2 $\pm$ 2	2 (0-3)	3 $\pm$ 2	3 (0-4)	0.039
EC	36 $\pm$ 19	30 (20-50)	32 $\pm$ 19	30 (20-42)	0.419

*EC: eosinophil count

Table 4. Parameters correlated with GM in celiac patients

Clinicopathological variables	Logistic Regression Analysis		
	HR	%95 CI	P-value
Age			
<10 age	1		
$\geq$ 10 age	13.174	3.758-46.182	<0.001
Gastric metaplasia			
absent	*	*	<0.001
focal	14.583	1.631-134.428	0.017
diffuse	198.713	15.627-2526.856	<0.001
Neutrophilic activity score	6.310	1.888-21.89	0.03

*: The data obtained are not reliable because convergence could not be achieved.

**Figure 2.** A, Duodenum with normal morphology in the control group, H&E, 100x. B, Focal gastric metaplasia was observed with MUC5AC immunohistochemical staining, 100x.**Figure 3.** Representative images from celiac disease. A, Duodenal biopsy of a 7-year-old male patient with villous atrophy and intraepithelial lymphocytosis with NAS: 3 (H&E, 100x). B, In this case, there is neutrophilic infiltration in the lamina propria and neutrophil exocytosis to the surface epithelium, (H&E, 400x). C, Diffuse gastric metaplasia was observed with MUC5AC immunohistochemical staining, (400x).

4. Discussion

Taylor reviewed gastric heterotopia in the digestive tract in 1927 and described gastric epithelium in 2 duodenal biopsies. In this study performed on necropsies, the condition was observed as slightly raised patches from the surface. Histopathological examination revealed that this area was lined with well-developed gastric epithelium and gastric glands containing both chief and parietal cells (12). In animal studies, GM was associated with duodenal damage and ascites (13). When Harris et al. compared GM with the control group, they detected more GM in those who developed duodenal ulcers. A positive correlation was determined between gastric output and GM prevalence. GM was reported at a rate of 56% in the control group and 89% in patients with duodenal ulcers. In this study, there was no correlation between GM and *H. pylori* (8). Kreuning et al. determined superficial GM in duodenal bulb biopsies at a rate of 64% in healthy individuals (14). However, lower rates of GM were observed in the control group in other studies (15,16). In another study, GM was detected at a rate of 35% in the group with active duodenitis and 4% in the normal group (17). The literature has reported that this difference may be related to the number of biopsy samples, and the rate would be lower when the biopsy is taken only from the anterior wall, and quadrant biopsy sampling is recommended (8,10). Few studies have evaluated GM in celiac patients and the pediatric age group. Ronald et al. determined GM in pediatric untreated celiac patients at the rate of 70% (n:7) in the proximal part of the duodenum, 67% (n:8) in the distal part, and 68% (n:15) in combination. In this study, this rate in normal healthy biopsies was 0% (n:0), 16% (n:2), and 9% (n:2), respectively (7). In a study performed with celiac patients in the pediatric and adult population, the rate of GM was determined as 21.3% in the entire study group and 17.9% in the total pediatric population (2). In our study, the GM rate was 53.4% in the control group and 98.8% in the celiac patient group. We evaluated GM in two categories as focal and diffuse. GM was observed as diffuse morphology at a rate of 4.1% in the control group and 55% in the patient group ($p < 0.001$).

GM is less common in children. Therefore, its etiology is considered to be acquired rather than congenital. (10). The frequency of GM in children increases with age (17). When examining GM in children with CD, Ronald et al. determined the incidence was 68% (n:7) under 3 years of age and 85% (n:6) over 3 years of age. This study observed no significant relationship between age and GM (7). Similarly, in our study, there was no relationship between GM and age in celiac patients. However, in multivariate regression, GM was positively correlated with age (≥ 10 years).

In the study of Gormally et al., GM occurred equally in both genders in the pediatric age group (17). In another study, it is more common in men (10). The prevalence of biopsy-proven CD is reported to be 1.5 times higher in women than in men (18). In our study, 53.4% of CD patients were female. GM was observed more frequently in girls in celiac patients. In females, focal morphology was observed in 13 (37.1%) cases and diffuse morphology in 32 cases (72.7%), and there was a statistically significant difference between them.

Histological findings of CD may overlap with other findings of duodenitis, and the presence of a significant neutrophilic infiltration in the duodenum often requires consideration of alternative diagnoses. Duodenal neutrophilia may develop in many diseases (such as activated non-specific chronic duodenitis, eosinophilic duodenitis, and Crohn's disease) (19). Therefore, we tried to select cases without *H. Pylori* infection or concomitant disease while forming the study group.

Case series with neutrophilia observed in CD patients are very few. It has not been conclusively determined whether CD patients have abundant neutrophils in the duodenum. Mubarak et al. compared lymphoplasmacytic, eosinophilic, and neutrophilic cell increase and gastric metaplasia in celiac and non-celiac patients, these parameters were found to be statistically significantly higher in celiac patients (20). Moran et al. observed duodenal neutrophilia frequently in celiac patients in pediatric and adult populations. In this study,

the NAS and DAS scores were 2.3 and 7.5 in the pediatric patient group and 1.2 and 8.5 in the adult population, respectively. A high NAS score was correlated with more severe histologic findings and gastric mucosa involvement. These findings suggest that the presence of neutrophils is a sign of a more active inflammatory response. In addition, a positive correlation was determined between NAS and DAS, eosinophilic infiltration, and GM in the entire cohort. In the pediatric group, there was a positive correlation between NAS and DAS and eosinophilic infiltration, but no correlation was observed between GM (2). The NAS and DAS scores were 2 and 7.5 in our study, respectively. We demonstrated a significant relationship between the development of diffuse-type GM and the increase in NAS and DAS. In addition, the diffuse-type GM, age (≥ 10 years), and NAS were correlated in multiple regression analysis results.

Moran et al. reported a negative correlation between NAS scores and age (2). In our study, a positive correlation was observed between GM and age. When the degree of villous atrophy was compared with GM, there was no statistically significant difference. However, the rate of diffuse-type GM was higher in celiac patients and was more common than in the control group.

In conclusion, our study considered that duodenal neutrophilia and increased disease activity might play a role in the development of GM in celiac patients. We think that it would be appropriate to include diffuse-type GM, which can be easily detected by immunohistochemical or histochemical methods, in pathology reports as a finding of histologically active CD.

REFERENCES

- 1- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologist. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1999;11:1185-1194.
- 2- Moran CJ, Kolman OK, Russell GJ, et al. Neutrophilic Infiltration gluten-sensitive enteropathy is neither uncommon nor insignificant assessment of duodenal biopsies from 267 pediatric and adult patients. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1339-1345.
- 3- Bingham SM, Bates MD. Pediatric celiac disease: A review for non-gastroenterologists. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 20;50:100786.
- 4- Almallouhi E, King KS, Patel B, et al. Increasing incidence and altered presentation in a population-based study of pediatric celiac disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:432-437.
- 5- Villanacci V, Ciacci C, Salviato T, et al. Histopathology of celiac disease. Position statements of the Italian group of gastrointestinal pathologists. *Translational Medicine @ UniSa*. 2020;6: 28-36.
- 6- Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and histologic mimickers of celiac disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2017; doi:10.1038/ctg.2017.41.
- 7- Ronald S, Margaret MA, Yoshio O, et al. Gastric metaplasia: A frequently overlooked feature of duodenal biopsy specimens in untreated celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000;30:397-403.
- 8- Harris WA, Gummett PA, Walker MM, et al. Relation between gastric acid output, *Helicobacter pylori*, and gastric metaplasia in the duodenal bulb. *Gut*. 1996;39:513-520.
- 9- James AH. Gastric epithelium in the duodenum. *Gut*. 1964;5:285.
- 10- Wyatt JJ, Rathbone BJ, Sobala GM, et al. Gastric epithelium in the duodenum: Its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol*. 1990;43:981-986.
- 11- Heikkinen M, Pikkarainen R, Vornanen et al. Prevalence of gastric metaplasia in the duodenal bulb is low in *Helicobacter pylori* positive non-ulcer dyspepsia patients. *Digest Liver Dis*. 2001;33:459-463.
- 12- Taylor AL. The epithelial heterotopias of the alimentary tract. *J Path Bact*. 1927;30:415-449.
- 13- Liu KC, Wright NA. The migration pathway of epithelial cells on human duodenal villi: the origin and fate of 'gastric metaplastic' cells in duodenal mucosa. *Epithelial Cell Biol*. 1992; 1:53-58.
- 14- Kreuning J, Bosman FT, Kuiper G, et al. Gastric and duodenal mucosa in 'healthy' individuals an endoscopic and histopathological study of 50 volunteers. *Journal of Clinical Pathology*. 1978;31:69-77.

- 15- Giacosa A. Morphometry of normal duodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 24:10–12.
- 16- Cotton PB, Price AB, Tighe JR, et al. Preliminary evaluation of "duodenitis" by endoscopy and biopsy. *British Medical Journal.* 1973;3: 430-433.
- 17- Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1996;38: 513-517.
- 18- Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021;10: 53-71.
- 19- Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol.* 2006;59:1133–1150.
- 20- Mubarak A, Nikkels P, Houwen R, et al. Reproducibility of the histological diagnosis of celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2011;46:1065-1073.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Ethical Committee (Number: 2021-06, Date:25.05.2021).

This study was presented as an oral presentation at the 30th National Pathology Congress (online) on 20-23 May 2021, in Turkey.

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: FC, DO, YA, ZB. Concept: FC, DO. Design: FC, DO. Data Collection or Processing: FC, DA, EY, YA, ZB. Analysis or Interpretation: FC, DO, HÖ. Literature Search: FC, DO, YA, ZB. Writing: FC, DO.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: There is no financial resource in this study

Evaluation of the Validity and Reliability of the Turkish Version of the Perceived Vulnerability to Disease Scale

Hastalıklara Karşı Savunmasızlık Algısı Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Egemen Unal, Arzu Ozlem, Mehmet Enes Gokler



Ankara Yıldırım Beyazıt University,
Faculty of Medicine, Department of Public
Health, Ankara, Türkiye

Abstract

The spread of communicable diseases and causing disease in many living things is defined as an epidemic. Epidemics lead to an increase in anxiety and fear levels in society. Studies show that disgust also promotes psychologically-based response behaviors that serve as the first line of defense against pathogens, especially in situations such as pandemics. All of these defensive responses are referred to as the "behavioral immune system". The behavioral immune system is involved in triggering perceived vulnerability to infectious disease (PVD). This system is hypersensitive to any sign that might represent a threat from a pathogen, thus minimizing the possibility of infection. Studies show that protective behaviors are based on perceptions of high vulnerability to the disease. This study aims to evaluate the validity and reliability of the PVD-S for Turkish society and language. The study is methodological research conducted between February and April 2021. The participants were university students studying at different faculties. In the reliability analysis of the Turkish version of the scale, the internal consistency of Cronbach's alpha coefficient was 0.712. Test-retest evaluation of the scale yielded an intraclass correlation coefficient of 0.882 and a Spearman correlation coefficient of 0.815. When content equivalent form validity was evaluated, it was found that there was a weak and positive correlation between the SAI and PVD-S scores ($r=0.268$; $p=0.003$). The total variance explained by the scale after EFA was calculated as 56.517% and it was found that the scale items were divided into 4 sub-dimensions (infection perception, infection perception reverse-scored, germ avoidance, germ avoidance reverse-scored) using the Varimax rotation method. According to the data we obtained as a result of our study, it appears that the Turkish version of the PVD-S has sufficient psychometric properties and has adequate validity and reliability, especially in the young population.

Keywords: Illness, Vulnerability, Validity, Reliability

Özet

Bulaşıcı hastalıkların yayılarak çok sayıda canlıda hastalık oluşturmaları, salgın hastalık olarak tanımlanır. Salgınlar, toplumda korku ve kaygı seviyelerinde yükselişe neden olur. Çalışmalar, tiksinti duymanın da özellikle pandemi gibi durumlarda patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak hareket eden psikolojik temelli tepki davranışlarını desteklediğini göstermektedir. Bu savunma tepkileri "davranışsal bağışıklık sistemi" olarak adlandırılmıştır. Davranışsal bağışıklık sistemi bulaşıcı bir hastalığa karşı savunmasızlık algısının (PVD) tetiklenmesiyle ilgilidir. Bu sistem patojen tehdidi olabilecek herhangi bir işarete aşırı duyarlı bir şekilde tepki vererek, enfekte olma olasılığını en aza indirir. Çalışmalar korunmacı davranışların, hastalığa karşı yüksek savunmasızlık algısına dayandığını göstermektedir. Bu çalışmada Hastalıklara Karşı Savunmasızlık Algısı Ölçeği'nin (HKSA-Ö) Türk toplumu ve dili için geçerliliğini ve güvenilirliğini değerlendirilmiştir. Çalışma, Şubat-Nisan 2021 tarihleri arasında yapılan metodolojik tipte bir araştırmadır. Katılımcılar farklı fakültelerde eğitim gören üniversite öğrencilerinden oluşuyordu. Ölçeğin Türkçe sürümünün güvenilirlik analizlerinde iç tutarlılık-Cronbach alfa katsayısı "0,712" olarak bulundu. Ölçeğin test-tekrar test değerlendirmesinde sınıf içi korelasyon katsayısı "0,882", spearman korelasyon katsayısı "0,815" olarak tespit edildi. Kapsam-eş değer form geçerliliğinin değerlendirilmesinde Sağlık Anksiyetesi Ölçeği'nden (SAÖ) alınan puanlar ile HKSA-Ö'den alınan puanlar arasında düşük kuvvette ve pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,268$; $p=0,003$). AFA'ya göre ölçeğin açıkladığı toplam varyans %56,517 olarak hesaplandı ve varimax döndürme metodu ile ölçek maddelerinin 4 alt boyuta (Enfeksiyon Algısı, Enfeksiyon Algısı Ters Puanlı, Mikroptan Kaçınma, Mikroptan Kaçınma Ters Puanlı) ayrıldığı izlendi. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilere göre HKSA-Ö'nün Türkçe sürümünün yeterli psikometrik özelliklere sahip olduğu ve özellikle genç popülasyonda yeterli geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hastalık, Savunmasızlık, Geçerlilik, Güvenilirlik

Correspondence:

Arzu ÖZLEM

Ankara Yıldırım Beyazıt University,
Faculty of Medicine, Department of
Public Health, Ankara, Türkiye
e-mail: a.ozkan4444@gmail.com

Received 28.07.2022 Accepted 23.09.2022 Online published 01.12.2022

1. Introduction

Infectious diseases are caused by microorganisms such as bacteria, viruses, parasites, and fungi that can be transmitted from one person to another directly or indirectly. These microorganisms are transmitted from person to person through the mouth, nose, throat, and respiratory tract. It can spread through mucus with unwashed hands, coughing, and sneezing (1). The spread of communicable diseases and causing disease in many living things is defined as an epidemic. Today, with the development of modern transportation facilities, epidemics have become much faster and more imminent dangers than before (2).

Epidemics lead to an increase in anxiety and fear levels in society (3). Increasing anxiety and fear are also reflected in behavioral responses and have a strong impact on preventive behaviors. Behavioral responses related to anxiety are a product of the avoidance mechanism. People with high levels of fear may misbehave during the pandemic, for example, by excessive avoidance or unnecessary and repeated visits to physicians, placing an additional burden on an already stretched health care system. On the other hand, people with very low health anxiety may not adhere to basic hygiene rules or recommended health measures. These people facilitate the spread of infections during times of a pandemic (4). There may also be some positive aspects of fear. For example, some researchers say that certain negative emotions, which they call "functional anxiety," are normal and adaptive and not pathological. It is claimed that anxiety experienced during an epidemic produces positive behavioral changes, such as increased adherence to barriers, increased adherence to social distance rules, and improved hand-washing habits (5). Studies show that disgust also promotes psychologically-based response behaviors that serve as the first line of defense against pathogens, especially in situations such as pandemics. All of these defensive responses are referred to as the "behavioral immune system" (6)(7)(8). The behavioral immune system is involved in triggering perceived vulnerability to infectious disease (PVD). This system is hypersensitive to any sign that might represent a threat from a

pathogen, thus minimizing the possibility of infection (7). It is thought to form the primary defense system by activating before the physiological immune system, which is normally reactive and becomes active when the person is infected (6). In 2009, Duncan et al. developed a 15-item psychological scale to measure perceived high vulnerability to the disease (9).

Today, the COVID -19 epidemic continues around the world. The World Health Organization declared this epidemic a global pandemic on March 11, 2020 (10). By the end of April 2022, the total number of COVID -19 cases worldwide exceeded 510,000,000 and the total number of deaths exceeded 6,220,000 (11). The lack of knowledge about the exact treatment of COVID -19 and the high transmission rates led to an increase in fear and concern among the population. With the rapid spread of the epidemic, society began to wash their hands more frequently, disinfect various items, use masks, and distance themselves from people (5)(12). Studies show that these protective behaviors are based on perceptions of high vulnerability to the disease (12). Triggering perceptions of vulnerability to the disease is also important concerning the outbreak of COVID -19. This is because many studies from abroad have found a positive association between a high perception of vulnerability and an increase in protective behavior (5)(13)(14)(15). Apart from these studies, no study in this direction was found in the literature in Turkey. We suspect that this is due to the fact that the Turkish version of the Perception of Vulnerability Scale (PVD-S) has not been studied for its validity and reliability. This study aims to evaluate the validity and reliability of the PVD-S for Turkish society and language.

2. Materials and Methods

Participants

The study is methodological research conducted between February and April 2021. The number of people to be included in the study was set at 10 times the number of scale items (15 items). The participants were university students studying at different

faculties (medicine, dentistry, law, computer engineering, etc.). The university students who will participate in the study were informed about the study, their verbal consent was obtained, and an online questionnaire was used. The study was approved by the AYBU Ethics Committee under number 64 dated 14/01/2021. Before adopting the PVD-S into Turkish, the necessary permissions for the use of the scale were obtained.

Data collection instruments

PVD-S is a 15-item scale developed by Duncan et al. in 2009. The scale has a two-factor structure: factor 1 measures people's beliefs about their susceptibility to infectious disease (questions 2,5,6,8,10,12,14), while factor 2 measures the emotional distress when perceived to be at high risk of transmitting pathogens (1,3,4,7,9,11,13,15. questions). Participants answered one item on a 7-point scale. Endpoints were set as "strongly disagree" and "strongly agree." 6 of the questions were reverse scored (3,5,11,12,13,14 questions). As the score on the scale increases, the perception of vulnerability increases.

The Health Anxiety Inventory is an 18-item self-report scale developed by Salkovskis et al. in 2002. The 14 items of the scale consist of statements with quartet responses that ask about the patient's mental state. The remaining four questions ask patients to speculate about what their mental state might be under the assumption of severe illness and to provide follow-up questions accordingly. The scale score for each item ranges from 0 to 3, with a high score indicating a high level of health anxiety.

Statistical analysis

Because the scale was adapted from different languages and cultures, validity and reliability

studies were conducted in 2 stages. In the first stage, language validity, content validity, content-equivalent form validity, and construct validity were performed for validity analyses. In the second stage, internal consistency (Cronbach's alpha) and test-retest reliability were assessed as part of the reliability analysis. For linguistic and content validity, the PVD-S items were translated into Turkish by the study team using the back-translation method, and then the Turkish form was back-translated into English by another team member with language skills. The created Turkish form was submitted to a 4-member team for content validity testing, and the appropriateness of each scale item was assessed. The resulting questionnaire was pilot tested on a group of 10 individuals and assessed for comprehensibility. Exploratory factor analysis (EFA) was used for construct validity, while Spearman correlation analysis and the Mann-Whitney U test were used for content equivalence of form validation. The reliability of the scale was assessed using item-total correlation, internal consistency, and test-retest correlation. After the pilot study, the scale was used with a minimum number of participants. Three weeks later, it was applied again to 55 selected individuals to assess test-retest reliability.

3. Results

The 39.6% of the subjects participating in the study were male and the mean age of the group was 23.90 ± 3.74 years. While more than half of the participants (51.2%) rated their academic performance as good, the majority (90.3%) had no chronic disease. Approximately half of the participants (47.3%) lived with their family (mother/father/siblings), while 16.4% had individuals over the age of 65 living at home.

Table 1. Some descriptive characteristics of the participants

	(n=207)
Age (year), $\mu \pm SD$, median, (min-max)	23.9 $\pm$ 3.7 24 (18-63)
Sex, n (%)	
Male	81 (39.6)
Female	125 (60.4)
How would you rate your academic success? n (%)	
Bad	4 (1.9)
Average	75 (36.2)
Good	106 (51.2)
Very Good	22 (10.6)
Do you have a chronic disease? n (%)	
Yes	20 (9.7)
No	187 (90.3)
Who do you live with currently? n (%)	
By myself	36 (17.4)
With my own family (wife/husband/children)	11 (5.3)
With family (mother/father/siblings)	100 (47.3)
With my housemates	27 (13)
In dormitory	33 (15.9)
Is there an individual older than 65 yo in your household? n (%)	
Yes	34 (16.4)
No	173 (83.6)
Monthly total household income, n (%)	
Less than 2.500 TL	22 (10.6)
2.500 – 4.000 TL	29 (14.0)
4.000 – 6.000 TL	38 (18.4)
6.000 – 8.000 TL	36 (17.4)
8.000 TL and higher	82 (39.6)

n: Number of participants; %: Percentage; μ : Mean; SD: Standard deviation

While 86.5% of participants reported paying attention to social distance in busy environments in the past week, 18.8% reported using dietary supplements to protect themselves from COVID -19, and 13.0% reported having COVID -19 positive patients in their environment.

Table 2. Some protective behaviors of participants

	(n=207)
Have you had any newly starting fever, cough, respiration difficulties in the past week? n (%)	
Yes	4 (1.9)
No	203 (98.1)
Have you left the house in the past week? n (%)	
Yes	183 (88.4)
No	24 (11.6)
Have you put on a mask when you left the house in the past week? n (%)	
Yes	204 (98.6)
No	3 (1.4)
Have you worn gloves when you left the house in the past week? n (%)	
Evet	39 (18.8)
Hayır	168 (81.2)
Have you been cautious about social distance in crowded places in the past week? n (%)	
Yes	179 (86.5)
No	28 (13.5)
Have you used any dietary supplement in the past week to be protected from Covid-19? n (%)	

Yes	39 (18.8)
No	168 (81.2)
Is there anyone who is Covid-19 positive around you? (%)	
Yes	39 (18.8)
No	168 (81.2)

n: Number of participants; %: Percentage; μ : Mean; SD: Standard deviation

In the reliability analysis of the Turkish version of the scale, the internal consistency of Cronbach's alpha coefficient was 0.712, whereas Cronbach's alpha values did not decrease when the item was removed. The corrected total score correlations of the items ranged from 0.125 to 0.552. Test-retest evaluation of the scale yielded an intraclass correlation coefficient of 0.882 and a Spearman correlation coefficient of 0.815.

Table 3. Corrected Item-Total Correlations and Cronbach's Alpha if Item Deleted

	Corrected Item-Total Correlation	Cronbach's Alpha if Item Deleted
Question 1	0.362	0.704
Question 2	0.411	0.699
Question 3	0.357	0.703
Question 4	0.321	0.708
Question 5	0.264	0.714
Question 6	0.400	0.699
Question 7	0.460	0.691
Question 8	0.552	0.679
Question 9	0.301	0.710
Question 10	0.224	0.718
Question 11	0.286	0.711
Question 12	0.284	0.711
Question 13	0.307	0.709
Question 14	0.125	0.726
Question 15	0.215	0.719

When content equivalent form validity was evaluated, it was found that there was a weak and positive correlation between the SAI and PVD-S scores ($r=0.268$; $p=0.003$). The results

of the Spearman correlation analysis performed to determine the relationship between the results of the PVD-S and the SAI are shown in Table 4.

Table 4. Results of the Spearman correlation analysis performed to determine the relationship between the values of the PVD-S and the SAI.

Variables	N	r	P
PVD-SHAI Total Scores	120	0.268	0.003

PVD-S values were also higher in women than in men ($p < 0.05$). Contrary to our expectations, PVD-S levels were not higher in

people with chronic diseases, in people who lived with people older than 65 years, in those who kept social distance outdoors in the past

week, in people who took dietary supplements for protection against COVID -19, and in people with COVID -19 positive cases in their environment ($p > 0.05$ in each case). The

comparison of PVD-S values in relation with some characteristics of the participants is shown in Table 5.

Table 5. Comparison of PDV Scores in terms of some features of the participants

	PDV Scores		p
	N	Mean	
Sex			
Male	81	90.9	0.015*
Female	125	111.6	
Chronic Disease			
Has chronic disease	177	99.28	0.838
Doesn't have chronic disease	20	96.53	
Lives with individual older than 65 years			
No	173	100.8	0.092
Yes	34	119.81	
Was cautious about social distance in crowded places in the past week			
Yes	179	107.10	0.060
No	28	84.20	
Dietary supplement usage to be protected from Covid-19			
Yes	39	101.7	0.797
No	168	104.5	
Covid-19 patient around the participant			
Yes	27	89	0.163
No	180	106.25	

Since the KMO value of the scale before EFA was 0.740, Bartlett's sphericity test $p < 0.001$, EFA was considered appropriate. The total variance explained by the scale after EFA was calculated as 56.517% and it was found that the scale items were divided into 4 sub-

dimensions (infection perception, infection perception reverse-scored, germ avoidance, germ avoidance reverse-scored) using the Varimax rotation method. The factor load of the items in all dimensions were above 0.40 (0.496-0.788).

Table 6. EFA Results of Perceived Vulnerability to Disease Scale

	Infection Perception	Infection Perception Reverse-Scored	Germ Avoidance	Germ Avoidance Reverse-Scored
Question 6	0.766			
Question 10	0.751			
Question 8	0.734			
Question 2	0.626			
Question 1			0.666	
Question 4			0.664	
Question 9			0.635	
Question 7			0.509	

Question 14	-0.496	
Question 13		0.788
Question 11		0.773
Question 15		0.529
Question 5	0.765	
Question 3	0.560	
Question 12	0.525	

4. Discussion

The COVID -19 epidemic had severe physical and psychological effects on people around the world, especially when it first occurred. Even today, we can see these effects under the definition of post- COVID -19 (cough, shortness of breath, fatigue after exercise, anxiety, depression, etc.) (16). For this reason, measurement tools developed to determine prevention and avoidance behaviors of people in the present and the future are necessary. Therefore, in this study, we investigated whether the Turkish version of the PVD-S has appropriate psychometric properties and sufficient validity and reliability in the young population.

In the reliability analysis of the Turkish version of the scale, the internal consistency of Cronbach's alpha coefficient was 0.712, while Cronbach's alpha values did not decrease when we removed the item. In the scale development studies by Duncan et al., the Cronbach's alpha coefficient of the scale was reported as 0.82, while Iranian validity and reliability study reported it as 0.70 and Spanish study reported it as 0.69 (9)(17)(14)(18). In its present form, our Cronbach's alpha value is considered adequate in terms of reliability.

In our study, the corrected total score correlations of the items ranged between 0.125-0.552. In the Iranian study, these values were reported as 0.37-0.55 (17).

In the retest evaluation of the scale, the intraclass correlation coefficient was found to be 0.882 and the Spearman correlation coefficient was 0.815. In the retest evaluation of the Spanish validity and reliability study of the scale, the intraclass correlation coefficients were calculated separately for the sub-factors and were calculated as 0.95 for

perceived infectability and 0.98 for germ aversion, similar to our study (18). This result is considered sufficient in terms of the scale's capacity to measure reliably.

In the evaluation of content-equivalent form validity, it was determined that there was a weak and positive correlation between the scores from SAI and scores from PVD-S. In our study, which measures similar features in terms of assessing validity, we found a weak and positive correlation between PVD-S and SAI. In the literature, it is observed that there is a correlation between PVD-S and Health Anxiety Scale, Illness Attitude Scale, Disgust Sensitivity, Padua Inventory Contamination Scale, MMPI-II's Obsessions, and Hypochondria Scales, Whiteley Index, Illness Attitude Scale (9)(18). The positive correlation of these scales, which evaluated a similar content in our study, is valuable for the Turkish validity of the scale.

Similarly, females had higher levels of PVD-S than males. In a study conducted during the Covid-19 period, it was found that although men were more likely than women to experience negative health effects from COVID -19, women were twice as likely as men to report extreme Covid-19 anxiety (19). The high scores on the scale in the male population in our study may be due to the fact that the scale was tested on relatively young university students. The increasing incidence of chronic diseases with age, especially in the female population, may lead to a higher perception of disease susceptibility compared with men, whereas the perception of disease susceptibility is higher in men at a younger age. Contrary to our expectations, PVD-S levels were not higher in persons with chronic diseases, in persons who lived with persons older than 65 years, in persons who kept

social distance outdoors in the past week, in persons who took dietary supplements for protection against COVID -19, and in persons with COVID -19 positive cases in their environment. A meta-analysis showed that individuals with four serious chronic diseases, including cancer, Parkinson's disease, heart disease, and diabetes, had higher scores in avoidance behaviors, anxiety, and depression (20). Another study showed that fear of COVID -19 had a positive influence on people's intention to buy supplements (21).

In our study, the total variance explained by the scale was approximately 60%, and it was found that the scale items were divided into 4 subdimensions (infection perception, germ avoidance, germ avoidance with reversed values, infection perception with reversed values). The factor coefficients of the items in all dimensions were scored above 0.40. This is considered an important and sufficient result for demonstrating construct validity.

It is important to bring the Turkish version of this scale, which we consider important, to the literature to show the widespread psychological impact of new and re-emerging epidemics that we are likely to face in the coming years, especially in this period when the pandemic COVID -19 has taken a

declining course. However, there are some limitations to our study. The study data consist of young people in a limited age range studying at different faculties. This situation of our questionnaire limited the generalizability to the general population.

Therefore, although the validity of the scale is considered adequate, we could not obtain meaningful results for our hypotheses, such as the presence of a chronic disease, living with a person older than 65 years, keeping social distance outdoors in the past week, taking dietary supplements for protection against COVID -19, and the presence of COVID -19 positive cases in their environment.

Epidemic disease factors can create a situation full of ambiguity for the whole society. We believe that it would be beneficial to renew this scale with a larger sample group, especially for all age groups and representative of the general society. According to the data we obtained as a result of our study, it appears that the Turkish version of the PVD-S has sufficient psychometric properties and has adequate validity and reliability, especially in the young population.

REFERENCES

1. WHO. Regional Office for Africa - WHO | Regional Office for Africa. World Heal Organ [Internet]. 2021 [cited 2021:19;1-5.] Available from: <https://www.afro.who.int/health-topics/communicable-diseases>
2. Parıldar H. Tarihte Bulaşıcı Hastalık Salgınları . Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi 2020;30(Ek sayı):19-26. Düzenlendi
3. Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. "Pandemic fear" and COVID-19: Mental health burden and strategies. Brazilian Journal of Psychiatry. 2020;42(3):232-235.
4. Taylor S. The Psychology of Pandemics: Preparing for the Next Global Outbreak of Infectious Disease. Cambridge Scholars Publishing. 2019. p. 142.
5. Harper CA, Satchell LP, Fido D, Latzman RD. Functional Fear Predicts Public Health Compliance in the COVID-19 Pandemic. Int J Ment Health Addict. 2021; 19 (5):1875-1888.
6. Murray DR, Schaller M. The behavioral immune system: Implications for social cognition, social interaction, and social influence. In: Advances in Experimental Social Psychology. Academic Press Inc.; 2016; 53:75-129.
7. Schaller M, Park JH. The Behavioral Immune System (and Why It Matters). Curr Dir Psychol Sci. 2015; 20(2):99-103.
8. Schaller M. The behavioural immune system and the psychology of human sociality. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. Royal Society; 2011; 366: 3418-26.
9. Duncan LA, Schaller M, Park JH. Perceived vulnerability to disease: Development and validation of a 15-item self-report instrument. Pers Individ Dif. 2009 Oct 1;47(6):541-6.
10. WHO. Archived: WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. 2020. Access time: 19-03-2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
11. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. 2022. Acces time: 21-06-2021. Available from: <https://covid19.who.int/> .
12. Yamada Y, Xu H, Sasaki K. A dataset for the perceived vulnerability to disease scale in Japan before the spread of COVID-19. F1000Research. 2020; 9: 334-344.

13. Murray DR, Schaller M. Threat(s) and conformity deconstructed: Perceived threat of infectious disease and its implications for conformist attitudes and behavior. *Eur J Soc Psychol.* 2012; 42 (2):180–8.
14. Velikonja NK, Erjavec K, Verdenik I, Hussein M, Velikonja VG. Association between preventive behaviour and anxiety at the start of the COVID-19 pandemic in Slovenia. *Zdr Varst.* 2020; 60(1):17–24.
15. Kara M, Somer A. Meningokok Aşıları. *Çocuk Derg.* 2019;51–9.
16. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *European Respiratory Review*; 2022; 31: 185-210
17. Ahmadzadeh M, Ghamarani A, Samadi M, Shamsi A, Azizollah A. The Investigation Of Validity And Reliability Of A Scale Of Perceived Vulnerability To Disease In Iran. *Br J Soc Sci.* 2013;1:43–51.
18. Díaz A, Soriano JF, Beleña Á. Perceived Vulnerability to Disease Questionnaire: Factor structure, psychometric properties and gender differences. *Pers Individ Dif.* 2016 ;101:42–9.
19. Alsharawy A, Spoon R, Smith A, Ball S. Gender Differences in Fear and Risk Perception During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol.* 2021;5;12:689-467.
20. Lebel S, Mutsaers B, Tomei C, Leclair CS, Jones G, Petricone-Westwood D, et al. Health anxiety and illness-related fears across diverse chronic illnesses: A systematic review on conceptualization, measurement, prevalence, course, and correlates. *PLoS One.* 2020;15(7):124-234.
21. Liu C, Sun C-K, Chang Y-C, Yang SY, Liu T, Yang CC. The Impact of the Fear of COVID-19 on Purchase Behavior of Dietary Supplements: Integration of the Theory of Planned Behavior and the Protection Motivation Theory. *Sustainability.* 2021;13:1–17.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ankara Yıldırım Beyazıt University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 64, Date: 14. 01.2022).

Informed Consent: Verbal consent was obtained from the participants in the study group for the implementation of the study.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: AÖ, EÜ, MEG. Concept: AÖ, EÜ, MEG. Design: AÖ, EÜ, MEG. Data Collection or Processing: AÖ, EÜ, MEG. Analysis or Interpretation: AÖ, EÜ, MEG. Literature Search: AÖ, EÜ, MEG. Writing: AÖ, EÜ, MEG.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Appendix-1

Turkish Version of the Perceived Vulnerability to Disease Scale (PVD-S)

Lütfen her soru için kendinize en uygun olanı işaretleyiniz

	Kesinlikle katılmıyorum						Kesinlikle katılıyorum
1. İnsanların hapsirirken ağızlarını kapatmaması beni gerçekten rahatsız ediyor.	1	2	3	4	5	6	7
2.Eğer bir hastalık 'etrafta dolaşıyorsa' hastalanırım.	1	2	3	4	5	6	7
3.Bir arkadaşım bir su şişesi paylaşırken rahatım. (R)	1	2	3	4	5	6	7
4. Başkasının çiğnediği bir kalemle yazmak istemem.	1	2	3	4	5	6	7
5. Geçmiş deneyimlerim, arkadaşlarım hasta olsa bile hastalanmamın mümkün olmadığına inanmamı sağlıyor. (R)	1	2	3	4	5	6	7
6. Bulaşıcı hastalıklara yatkınlık öyküm var.	1	2	3	4	5	6	7
7. Birisinin elini sıktıktan hemen sonra ellerimi yıkamayı tercih ederim.	1	2	3	4	5	6	7
8. Genel olarak, soğuk algınlığı, grip ve diğer bulaşıcı hastalıklara karşı çok hassasım.	1	2	3	4	5	6	7
9. Kullanılmış kıyafetler giymekten hoşlanmam çünkü eskiden giyen kişinin neye benzediğini bilmiyorsunuz.	1	2	3	4	5	6	7
10. Etrafımdaki insanlardan bulaşıcı bir hastalığa yakalama olasılığım daha yüksektir.	1	2	3	4	5	6	7
11. Paraya dokunduktan sonra ellerim kirlenmiyor. (R)	1	2	3	4	5	6	7
12. Etrafta olsa bile soğuk algınlığı, grip veya başka bir hastalığı yakalamam pek olası değil. (R)	1	2	3	4	5	6	7
13. Hasta insanların etrafında olmak beni endişelendirmiyor. (R)	1	2	3	4	5	6	7
14. Bağışıklık sistemim beni diğer insanların hastalıklarından koruyor. (R)	1	2	3	4	5	6	7
15. Önceki kullanıcıdan bir şey yakalama riskim nedeniyle halka açık telefonları kullanmaktan kaçınıyorum.	1	2	3	4	5	6	7

(R) test puanlanan soru

For each question, please check the most appropriate answer.

	I strongly disagree						I strongly agree
1. It really bothers me when people sneeze without covering their mouths.	1	2	3	4	5	6	7
2. If an illness "going around", I will get it.	1	2	3	4	5	6	7
3. I am comfortable sharing a water bottle with a friend. (R)	1	2	3	4	5	6	7
4. I do not like to write with a pencil someone else has obviously chewed on.	1	2	3	4	5	6	7
5. My past experiences make me believe I am not likely to get sick even when my friends are sick. (R)	1	2	3	4	5	6	7
6. I have a history of susceptibility to infectious disease.	1	2	3	4	5	6	7
7. I prefer to wash my hands pretty soon after shaking someone's hand.	1	2	3	4	5	6	7
8. In general, I am very susceptible to colds, flu and other infectious diseases.	1	2	3	4	5	6	7
9. I dislike wearing used clothes because you do not know what the last person who wore it was like.	1	2	3	4	5	6	7
10. I am more likely than the people around me to catch an infectious disease.	1	2	3	4	5	6	7
11. My hands do not feel dirty after touching money. (R)	1	2	3	4	5	6	7
12. I am unlikely to catch a cold, flu or other illness, even if it is "going around". (R)	1	2	3	4	5	6	7
13. It does not make me anxious to be around sick people. (R)	1	2	3	4	5	6	7
14. My immune system protects me from most illnesses that other people get. (R)	1	2	3	4	5	6	7
15. I avoid using public telephones because of the risk that I may catch something from previous user.	1	2	3	4	5	6	7

(R) test scored question

Outcomes with Additional Mirror Therapy to Rehabilitation Protocol in Patients with Shoulder Impingement Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Study

Omuz İmpingment Sendromlu Hastalarda Rehabilitasyon Protokolüne Eklenen Ayna Terapisi ile İlgili Sonuçlar: Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma

Merve Akdeniz Leblebicier, Fatma Yaman, Dilan Bulut Özkaya

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Kutahya Health Sciences University, Kutahya, Turkey

Abstract

Mirror therapy is a method that increases the functionality of the affected extremity and is effective in the treatment of chronic pain. In this study, we aimed to investigate the effect of mirror therapy on shoulder impingement syndrome. The study included 62 participants, including 31 in the intervention group (IG) and 31 in the control group (CG) who met the inclusion criteria. IG received mirror therapy with conventional physiotherapy while CG received only conventional physiotherapy. The patients were evaluated before treatment and immediately after treatment with Visual Analog Scale (VAS) score for pain, goniometric measurement for shoulder range of motion, modified Constant-Murley score for functionality, and Tampa Kinesiophobia Scale (TSK) for kinesiophobia. After treatment, the change in the VAS score was 5.51 ± 1.89 for IG, 2.80 ± 2.61 for CG, and the significance was $p < 0.01$. The change in the TSK score was 10.83 ± 9.53 for IG and 1.66 ± 4.85 for CG ($p < 0.01$). The change in the total Constant-Murley score was 23.77 ± 11.41 for IG and 9.60 ± 9.70 for CG, and the significance was calculated as $p < 0.01$. This study showed that the addition of mirror therapy to conventional treatment can improve pain severity, functionality, and levels of kinesiophobia in patients with unilateral shoulder impingement syndrome. The decrease in fear of movement along with pain in impingement syndrome has shown that mirror therapy can be used in the treatment of different diseases for which it has not been used before.

Keywords:Should impingement syndrome; Mirrortherapy; Pain; Kinesiophobia

Özet

Ayna tedavisi, etkilenen ekstremitenin fonksiyonelliğini artıran ve kronik ağrılarının tedavisinde etkili olan bir yöntemdir. Bu çalışmada ayna tedavisinin omuz impingment sendromu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışma grubunda 31, kontrol grubunda 31 olmak üzere dahil edilme kriterlerine uygun 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu geleneksel fizyoterapi ve ayna tedavisi alırken, kontrol grubu yalnızca geleneksel fizyoterapi aldı. Hastalar tedaviden önce ve tedaviden hemen sonra ağrı için Vizuel Analog Skala (VAS) skoru, omuz eklem hareket açıklığı için goniometrik ölçüm, fonksiyonellik için modifiye Constant-Murley skorlaması ve kinezyofobi için Tampa Kinezyofobi Skalası (TSK) ile değerlendirildi. Tedavi sonrası VAS skorundaki değişiklik çalışma grubu için 5.51 ± 1.89 , kontrol grubu için 2.80 ± 2.61 ve anlamlılık $p < 0.01$ idi. TSK skorundaki değişim çalışma grubu için 10.83 ± 9.53 ve kontrol grubu için 1.66 ± 4.85 idi ($p < 0.01$). Toplam Constant-Murley skorundaki değişim çalışma grubu için 23.77 ± 11.41 ve kontrol grubu için 9.60 ± 9.70 idi ve anlamlılık $p < 0.01$ olarak hesaplandı. Bu çalışma, tek taraflı omuz impingment sendromu olan hastalarda geleneksel tedaviye ayna tedavisinin eklenmesinin ağrı şiddetini, fonksiyonelliğini ve kinezyofobi düzeylerini iyileştirebileceğini göstermiştir. İmpingment sendromunda ağrı ile birlikte hareket korkusunun azalması ayna terapinin daha önce uygulanmadığı farklı hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Omuz impingment sendromu; Ayna tedavisi; Ağrı; Kinezyofobi

Correspondence:

Merve AKDENİZ LEBLEBİCİER
Department of Physical Medicine and Rehabilitation Faculty of Medicine,
Kutahya Health Sciences University,
Kutahya, Turkey
e-mail:merve1985akdeniz@hotmail.com

Received. 24.08.2022 Accepted. 15.12.2022 Online published. 19.12.2022

Akdeniz Leblebicier M, Yaman F, Bulut Özkaya D, Outcomes with Additional Mirror Therapy to Rehabilitation Protocol in Patients with Shoulder Impingement Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Study, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):198-208 Doi: 10.20515/otd.1166020

1. Introduction

Subacromial impingement syndrome is the most common disorder of the shoulder, resulting in functional loss and disability (1,2). It represents a spectrum of pathology ranging from subacromial bursitis to rotator cuff tendinopathy and full-thickness rotator cuff tears (3). The main purpose of shoulder impingement treatment is to reduce pain and improve shoulder function. The most common conservative treatment methods are corticosteroid injections, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and physiotherapy (4,5).

Mirror therapy is an easy-to-apply, inexpensive and most importantly patient-centered treatment method used to improve upper extremity function (6). It creates a normal perception of the painful and restricted area by making use of the healthy side movements with the help of a mirror. It is a method that creates a visual illusion by placing the movements of the patient's healthy extremity parallel to the patient's midline so that the affected extremity is not visible, and observing in the mirror. The mechanism of action; activation of mirror neurons and enhanced self-awareness and spatial attention through observation of movements performed and mental practice of motor tasks. It increases functionality in the affected extremity and is effective in the treatment of chronic pain. This method is especially useful in the treatment of phantom pain, peripheral nerve injuries after rehabilitation of sensory and motor losses, stroke, complex regional pain syndrome and upper limb amputation. With mirror therapy, it is aimed to increase the range of motion of the affected extremity and reduce learned pain and immobilization by creating a visual illusion on the affected side by seeing a healthy extremity (7).

There are limited studies in the literature on the efficacy of mirror therapy as adjuvant therapy. However, to the best of our knowledge, there is no study found in the literature investigating the functional effectiveness of mirror therapy in impingement syndrome, which is the most common cause of chronic shoulder pain. Therefore, in the current study, our aim was to investigate the efficacy of mirror therapy

added to conventional physiotherapy in performance and functional independence in patients with shoulder impingement syndrome.

2. Materials and Methods

This was a prospective, single-blinded, randomized controlled trial. The study was conducted between January 2022-March 2022 and approval was received from the ethics committee of the university (date/number: September 15, 2021/2021-05/04). The methods used in this study were reported using the CONSORT statement.

2.1 Study Design

2.2 Participants

2.2.1 Recruitment and setting

Patients with shoulder impingement syndrome who visited the inpatient clinic of the Physical Medicine and Rehabilitation Department of the hospital during the study period were screened for eligibility by an independent physician and they were invited to participate in the study if found eligible. The diagnosis of shoulder impingement syndrome was determined by physical examination and clinical findings in patients presenting with shoulder pain. All the participants were informed in advance about the procedures and assessments to be performed in the study, and those who agreed to participate and signed the consent form were included in the sample.

2.2.2 Inclusion criteria

- Being aged 18-75 years
- Being diagnosed with shoulder impingement syndrome
- Having unilateral shoulder pain for at least six months

2.2.3 Exclusion criteria

- Being non-cooperative
- Having an additional systemic disease
- Having uncontrolled hypertension

- Presence of heart failure
- Having hearing or vision problems
- Having a balance disorder
- Diagnosis of heart or lung disease so advanced that exercise is contraindicate
- Having neuromuscular disorders
- Having psychiatric disease
- History of shoulder surgery
- Having any pathology that may cause referred pain (e.g., cervical radiculopathy)
- Shoulder trauma or previous humeral fracture history

- Steroid injection into the shoulder joint or subacromial bursa within the last six months

2.3 Study procedures

After the randomization of the patients into two groups, intervention (IG) and control (CG), the initial evaluation of the participants was carried out by a blinded researcher, and then they underwent four weeks of treatment carried out by a different researcher. The participants were re-evaluated by the same blinded researcher at the end of the fourth week. The patients in IG received mirror therapy in addition to conventional physiotherapy while those in CG received only conventional physiotherapy (see the flow diagram in Figure 1).

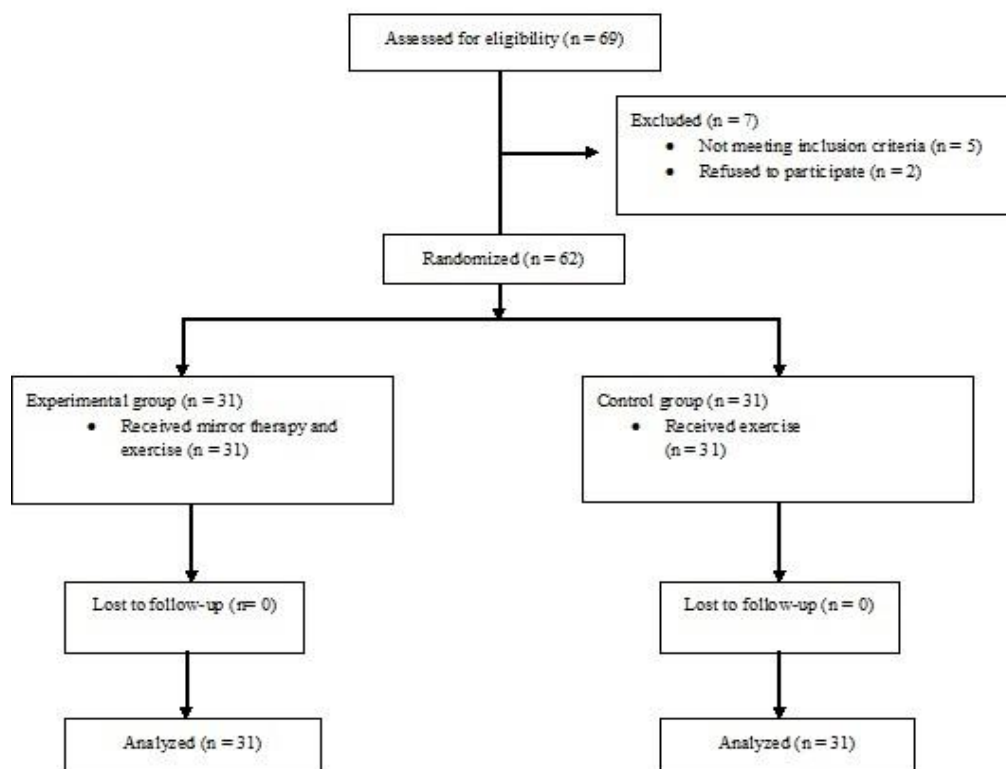


Figure 1. CONSORT flowdiagram of the study

2.4 Interventions

CG received only standard conventional physiotherapy. All the patients in this group underwent a total of 28 sessions of conventional physiotherapy (30 minutes per session, seven sessions per week for four weeks). IG received both conventional physiotherapy and mirror therapy. Similarly, mirror treatment was applied for four weeks, 20 minutes per session and seven sessions per week.

2.4.1 Mirror therapy

The patients in IG received an exercise program before mirror therapy. They continued to do the exercises in front of the mirror for the remaining 20 minutes of the session. In order to see the reflection of the healthy side of the patient, a 190 x 75 cm mirror was placed on the parasagittal line. The non-affected shoulder was positioned in a similar position as the affected shoulder since this facilitated the intensity of the mirror illusion. The patient looked at the reflection of his/her intact extremity in the mirror. The exercises were performed with 10 repetitions on both the intact and affected shoulders. The exercises were explained to the patients by giving voice commands. In the 20-minute session, the patient performed active flexion, abduction, and internal and external rotation movements of both shoulders in front of the mirror. While performing the exercise with the healthy side in front of the mirror, the patient tried to do the same movement with the shoulder diagnosed with impingement syndrome on the other side of the mirror. Seeing the reflection in the mirror helped the patient perform each exercise accurately.

2.4.2 Conventional physiotherapy

The conventional physiotherapy program included wand exercises for shoulder abduction, flexion, hyperextension and internal and external rotation, Codman exercises, isometric and resistive exercises of the shoulder girdle. The exercise program was performed under the supervision of an experienced physiotherapist. Codman, isometric, capsule stretching and postural control exercises were performed in the first

week while wand, active-assisted isotonic and scapular muscle strengthening exercises were added to the treatment in the second week. In the third and fourth weeks, strengthening exercises with resistant elastic bands, anteroposterior capsule stretching exercises, and strengthening exercises for the shoulder and surrounding muscles were applied.

2.5 Outcome measurements

Data regarding the participants' age, gender, height, body weight, body mass index (BMI), duration of symptoms, affected side, and education level were recorded. All the assessments were repeated before treatment and four weeks after treatment (follow-up) by the same physician, who was blinded to the interventions. The Visual Analog Scale (VAS) score for shoulder pain was the primary outcome measure, and clinical examination with measurements of shoulder range of motion, the modified Constant-Murley shoulder assessment, and the Tampa Scale of Kinesiophobia were the secondary outcome measures.

2.5.1 Assessment of Pain

VAS, a scale consisting of a single line of 10 cm, was used to evaluate the pain severity. The patients were asked to mark the severity of their pain at rest and during the activity on two separate 10 cm lines. The starting point on the scale indicates no pain while the endpoint represents the most severe pain ever experienced. During the calculation, the distance between the marked point and the starting point was measured in cm. A higher score means a greater severity of pain (8).

2.5.2 Assessment of Shoulder

In the shoulder examination, measurements of shoulder range of motion were performed with a goniometer (shoulder active flexion, extension, internal-external rotation, abduction angles).

2.5.3 Assessment of Functionality

The modified Constant-Murley Score (CMS) was used to evaluate the functional level of

the patients' shoulder joint. In this scoring, shoulder joint pain, activities of daily living (ADL), range of motion, and strength parameters are evaluated. The total CMS was classified as excellent (90-100), good (80-89), moderate (70-79), and poor (<70). A higher score corresponds to a higher quality of function. Subjective findings of the participants (severity of pain, ADL, working in different positions) constitute 35 points, while objective measurements constitute 65 points. A setup was prepared using a simple hand scale for the power parameter evaluation, which is a subtest in CMS. The lower end of the hand scale was fixed to the ground with a length-adjustable band, and a band system was placed on the upper end that could be attached to the forearm. The measurement was performed with the patient in a standing upright position and with the upper extremity at 90° elevation, elbow in extension, and forearm in pronation. After the patient was positioned, the band at the upper end of the hand scale was placed on his/her forearm over the wrist, and the lower end was fixed onto the floor by the person who measured the patient's shoulder in such a way as to maintain the 90° elevation position, and the patient was asked to try to lift his/her arm up for 5 seconds. The mean score was recorded following one trial and three repetitions. The score was recorded as 0 if the patient had pain during the measurement and was unable to maintain the 90° elevation position (9,10).

2.5.4 Assessment of Kinesiophobia

The Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) was used to evaluate kinesiophobia. TSK is a 17-item scale developed to measure the fear of movement/re-injury. The validity and reliability studies of the Turkish version of the TSK were carried out by Yılmaz et al (11). The scale includes parameters of injury/re-injury and fear-avoidance in work-related activities. A four-point Likert scoring (1 = I strongly disagree, 4 = I strongly agree) is used in the scale. The total score varies between 17 and 68. A high score on the scale indicates a high level of kinesiophobia.

2.6 Sample Size

G × Power software v. 3.0.10 (Franz Faul, Kiel University, Germany) was used to determine the necessary sample size. The primary outcome measure was the VAS score. Based on a previous study, (12) using this effect size, 62 participants were required to show statistically significant differences at 80% power and with an α level of .05.

2.7 Randomization

Randomization was carried out by a different researcher (F.Y.), who was not involved in the application of interventions or evaluation of outcomes. Patients to be assigned to IG or CG were selected by simple randomization with a 1:1 allocation ratio according to a list generated by an online randomizer. Opaque and sealed envelopes were used to conceal the allocation before the intervention.

2.8 Blinding

The principal investigator was blinded to the group allocation during assessment and was not involved in the participants' treatment sessions or data analysis process. The participants were asked not to mention their groups to the researcher that performed the assessment.

2.9 Statistical analysis

SPSS v. 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Software package was used to analyze the data. In the study, descriptive statistics (mean, standard deviation, median, first quartile, third quartile, number, and percentage values) were presented for categorical and continuous variables. Normality assumption was checked with the Shapiro-Wilk test. Paired-samples t-test and Wilcoxon test were used to compare the pain and proprioception parameters between the pre-treatment and post-treatment measurements. Independent-samples t-test and Mann-Whitney U test were utilized to test the differences between the groups. The effect size was calculated using the equation proposed for Cohen's d (Lenhard and Lenhard

2016). $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

3. Results

This study was completed with a total of 62 participants, including 31 patients in IG (mean age, 55.48 ± 8.74 years) and 31 in CG (mean age, 55.00 ± 11.24 years). Table 1 presents the age, gender, height, body weight, BMI, employment status, dominant extremity and painful extremity of the individuals participating in the study. In the comparison of the demographic data of the patients included in the study, no statistically significant difference was found in terms of height, body weight, BMI, employment status, dominant extremity, and painful extremity (Table 1). There was also no significant difference between the two groups in terms of symptom duration (7.22 ± 8.76 for IG and 7.16 ± 8.80 for CG, $p = 0.965$).

Primary Outcomes

There was no significant difference between the two groups in terms of the VAS scores before treatment (7.54 ± 1.76 for IG and 7.50 ± 1.59 for CG, $p = 0.907$) (Table 2). There was a significant improvement in the VAS score both in the mirror group and in the exercise group after the treatment (2.03 ± 1.11 and 4.70 ± 2.33 , $p < 0.01$, Cohen's d : 3.62) (Table 3). After treatment, the change in the VAS score was 5.51 ± 1.89 for IG and 2.80 ± 2.61 for CG, and the significance was $p < 0.01$ (Table 4).

Secondary Outcomes

There was no significant difference ($p > 0.05$) between IG and CG in regards to the shoulder range of motion before treatment (Table 2).

There was a significant improvement in the flexion, extension, abduction, external rotation angles both in the mirror ($p < 0.01$, $p = 0.011$, $p < 0.01$, $p < 0.01$; Cohen's d : 2.55, 1.02, 2.67, 1.89) and in the exercise group after the treatment ($p < 0.01$, $p = 0.007$, $p < 0.01$, $p < 0.01$; Cohen's d : 1.77, 1.13, 2.53, 1.98) (Table 3). There was a significant improvement in the internal rotation angle in the mirror group ($p = 0.023$; Cohen's d : 0.89) (Table 3). While the angle of increase in flexion movement was 30.32 ± 31.96 for IG, it was 10.83 ± 13.13 for CG, which was significantly higher ($p = 0.006$). The angle of increase in abduction movement was 42.41 ± 34.71 for IG and 21.33 ± 20.75 for CG, which was significantly higher ($p = 0.029$) (Table 4).

There was no significant difference between IG and CG in terms of the TSK scores before treatment (43.74 ± 6.85 and 42.86 ± 6.32 , respectively; $p = 0.492$) (Table 2). There was a significant improvement in the TSK in the mirror group after the treatment ($p < 0.01$, Cohen's d : 2.85) (Table 3). The change in the TSK score was 10.83 ± 9.53 for IG and 1.66 ± 4.85 for CG, indicating that IG had significantly greater improvement ($p < 0.01$) than CG (Table 4). No significant difference was observed between IG and CG in regards to the total CMS before treatment (40.38 ± 14.64 and 43.93 ± 14.04 , respectively; $p = 0.184$) (Table 2). There was a significant improvement in the CMS Total and CMS Objective in mirror group ($p < 0.01$, $p < 0.01$; Cohen's d : 3.58, 3.36) and exercise group after the treatment ($p < 0.01$, $p < 0.01$; Cohen's d : 2.39, 3.41) (Table 3). The change in the total CMS was 23.77 ± 11.41 for IG and 9.60 ± 9.70 for CG, and the significance was calculated as $p < 0.01$ (Table 4).

Table 1. Demographic characteristics of the groups

		Intervention Group (n = 31) (Mean ± SD) (Min-Max)	Control Group (n = 31) (Mean ± SD) (Min-Max)	p
Age (years)		55.48 ± 8.74 (35-75)	55.00 ± 11.24 (28-73)	0.129
Height (cm)		162.42 ± 8.86 (150-183)	160.43 ± 6.11 (150-171)	0.061
Weight (kg)		76.51 ± 9.79 (60-95)	70.46 ± 10.72 (47-94)	0.991
BMI (kg/m ²)		29.19 ± 4.75 (23.03-38.95)	27.59 ± 5.01 (19.31-40.62)	0.435
Symptom duration (months)		7.77 ± 8.40 (3-48)	7.63 ± 8.52 (3-48)	0.996
		n (%)	n (%)	
Gender	Female	19 (61.3)	25 (83.3)	0.052
	Male	12 (38.7)	5 (16.7)	
Education	Primary school	17 (54.8)	23 (76.7)	0.088
	High school	10 (32.3)	2 (6.7)	
	University	3 (9.7)	3 (10.0)	
	Illiterate	1 (3.2)	2 (6.7)	
Dominant side	Right	29 (93.5)	27 (90)	0.613
	Left	2 (6.5)	3 (10)	
Painful side	Right	15 (48.4)	15 (50)	0.090
	Left	16 (51.6)	15 (50)	

SD: standard deviation, cm: centimeter; kg: kilogram; BMI: Body mass index, t-test; $p < 0.05$

Table 2. Outcome measures at baseline

	Intervention Group (n=31) Mean ± SD (Min-Max)	Control Group (n=31) Mean ± SD (Min-Max)	p
VAS	7.54 ± 1.76 (5-10)	7.50 ± 1.59 (5-10)	0.907
Shoulder Flexion	141.45 ± 37.39 (45-180)	156.66 ± 32.43 (45-180)	0.059
Shoulder Extension	44.51 ± 4.15 (30-50)	43.16 ± 5.33 (30-50)	0.346
Shoulder Abduction	126.29 ± 40.08 (60-180)	141.16 ± 42.88 (40-180)	0.112
Shoulder Internal rotation	44.51 ± 4.35 (30-50)	43.50 ± 5.43 (25-50)	0.573
Shoulder External rotation	69.03 ± 24.67 (20-90)	73.00 ± 21.63 (20-90)	0.722
TSK	43.74 ± 6.85 (27-57)	42.86 ± 6.32 (35-58)	0.492
CMS Subjective	19.03 ± 4.71 (12-32)	18.93 ± 4.07 (10-26)	0.919
CMS Objective	21.41 ± 11.26 (2-46)	24.93 ± 11.60 (2-45)	0.236
CMS Total	40.38 ± 14.64 (20-78)	43.93 ± 14.04 (19-71)	0.184

SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum; VAS: Visual Analog Scale, TSK: Tampa Scale of Kinesiophobia, CMS: Constant Murley Score, Mann-Whitney U test; $p < 0.05$

Table 3. Meandifferencesbetweenthebaselineand post-treatmentevaluationwithingroups

	<i>InterventionGroup (n=31) Mean ± SD</i>				<i>Control Group (n=31) Mean ± SD</i>			
	Pre-treatment	Post- treatment	p	d	Pre-treatment	Post- treatment	p	d
VAS	7.54±1.76	2.03± 1.11	<0.01	3.62	7.50 ± 1.59	4.70 ± 2.33	<0.01	2.37
ShoulderFlexion	141.45 ± 37.39	171.77 ± 14.40	<0.01	2.55	156.66 ± 32.43	167.50 ± 27.02	<0.01	1.77
ShoulderExtension	44.51 ± 4.15	45.96 ± 2.71	0.011	1.02	43.16 ± 5.33	46.00 ± 2.42	0.007	1.13
ShoulderAbduction	126.29 ± 40.08	168.70 ± 19.27	<0.01	2.67	141.16 ± 42.88	162.5 ± 33.75	<0.01	2.53
ShoulderInternalRotation	44.51 ± 4.35	45.80 ± 2.91	0.023	0.89	43.50 ± 5.43	44.16 ± 4.37	0.257	0.42
ShoulderExternalRotation	69.03 ± 24.67	87.58 ± 5.14	<0.01	1.89	73.00 ± 21.63	81.83 ± 15.83	<0.01	1.98
TSK	43.74 ± 6.85	32.90 ± 6.32	<0.01	2.85	42.86 ± 6.32	41.20 ± 5.28	0.128	0.57
CMS	19.03 ± 4.71	19.67 ± 2.73	0.268	0.40	18.93 ± 4.07	18.90 ± 2.66	0.882	0.05
Subjective CMS	21.41 ± 11.26	44.25 ± 6.18	<0.01	3.58	24.93 ± 11.60	33.96 ± 11.40	<0.01	2.39
Objective CMS Total	40.38 ± 14.64	64.16 ± 8.00	<0.01	3.36	43.93 ± 14.04	53.53 ± 12.70	<0.01	3.41

SD: standarddeviation, Visual Analog Scale, TSK: TampaScale of Kinesiophobia, CMS: ConstantMurleyScore, Wilcoxon Test, d: effect size, $p < 0.05$

Table 4. Comparison of differencespre- and post-treatmentevaluationparametersbetweengroups

	<i>InterventionGroup n=31 Mean ± SD</i>	<i>Control Group n=31 Mean ± SD</i>	p	z
VAS	5.51 ± 1.89	2.80 ± 2.61	<0.01	-3.725
ShoulderFlexion	30.32 ± 31.96	10.83 ± 13.13	0.006	-2.748
ShoulderExtension	1.45 ± 3.21	2.83 ± 5.20	0.384	-8.70
ShoulderAbduction	42.41 ± 34.71	21.33 ± 20.75	0.029	-2.177
ShoulderInternalRotation	1.29 ± 2.87	0.66 ± 3.14	0.218	-1.232
ShoulderExternalRotation	18.54 ± 21.41	8.83 ± 10.96	0.219	-1.288
TSK	10.83 ± 9.53	1.66 ± 4.85	<0.01	-4.147
CMS Subjective	0.64 ± 4.69	0.03 ± 4.35	0.426	-0.796
CMS Objective	22.83 ± 9.73	9.03 ± 9.34	<0.01	-4.667
CMS Total	23.77 ± 11.41	9.60 ± 9.70	<0.01	-4.327

SD: standarddeviation, Visual Analog Scale, TSK: TampaScale of Kinesiophobia, CMS: ConstantMurleyScore, z: Mann-Whitney U test; $p < 0.05$

4. Discussion

This study was designed to investigate the efficacy of mirror therapy in impingement syndrome. As a result of the study, it was shown that mirror therapy added to conventional treatment led to significant improvement in pain, shoulder joint range of motion, shoulder functionality and kinesiophobia. Mirror therapy is beneficial in the treatment of pain and treatment of functional loss due to pain. In the literature review, it was determined that mirror therapy caused a significant improvement in pain when added to conventional treatment in complex regional pain, phantom limb pain, and pain syndromes secondary to hemiplegia (13).

It is considered that mirror therapy may be effective in reducing pain through sensory-perception-motor response. At the same time, this treatment aims to make the affected side feel healthy by reducing pain with visual input. The patient seeing a healthy extremity in front of the mirror reduces pain and sensory input (14). In a randomized controlled trial evaluating the effects of mirror therapy in 30 patients with adhesive capsulitis through a conventional rehabilitation program, Baskaya et al. reported a significant improvement in joint range of motion, functionality, and quality of life in the mirror therapy group compared to the control group (12). In another study evaluating the effectiveness of mirror therapy in 69 patients with shoulder pain due to different diagnosed causes (impingement, rotator cuff tear, operated or not, frozen shoulder, bursitis, etc.), it was determined that mirror therapy resulted in significant improvement in fear of movement and active shoulder flexion. In our study, the pain was the primary outcome in response to treatment, and when pain severity was evaluated by VAS, a significant improvement was found similar to previous studies (15). The effect of mirror therapy on shoulder joint range of motion and shoulder functionality was similar to the literature. The most common cause of limitation due to shoulder pain is seen in flexion, abduction and rotation movements (16-19) and we observed a significant improvement in shoulder flexion and

abduction. Also, in our study we evaluated shoulder functionality with the modified Constant-Murley shoulder scoring and significant improvement was observed in the group receiving mirror therapy. Previous studies have reported that shoulder pain is not only nociceptive pain, but the release of inflammatory mediators and central sensitization also play a role in the mechanism of chronic pain (20-22). Mirror therapy has also been found to be effective in central sensitization in the chronic pain mechanism, and psychosocial features affecting all these factors, (15) and it is considered that the visual feedback of the normal extremity breaks the link between pain and fear of movement. Decreased pain and increased range of motion may lead to a decrease in kinesiophobia (23,24).

The difference between our study and the previous studies was that patients with impingement syndrome, the most common cause of shoulder pain, were evaluated in our study. Another difference is the evaluation of patients with unilateral involvement. Thus, we were able to show the functional effectiveness of mirror therapy using the healthy side with maximum biofeedback. Unlike previous studies (12,15), we evaluated a patient group with chronic shoulder pain because it has been shown in other mirror studies conducted on chronic pain of the musculoskeletal system that this therapy shows its effects through the central sensitization mechanism in chronic pain. Therefore, it is important to demonstrate the efficacy of mirror therapy, which is an easy, inexpensive, and non-invasive method for the prevention of disability, in chronic shoulder pain.

Limitations of the study are the effect of mirror treatment was examined immediately after treatment, and we did not follow up on the long-term effects of treatment. Also the dominant extremity of the patients was questioned, but both the dominant and non-dominant extremities were evaluated in the study groups.

5. Conclusion

This study showed that the addition of mirror therapy to conventional treatment can improve pain severity, functionality and kinesiophobia in patients with unilateral shoulder impingement syndrome. Reducing pain in impingement syndrome, in which

pain-induced limitation of movement is evident, directly affected kinesiophobia and increased functionality. This has shown that a known application such as mirror therapy can be a treatment option in different diseases. There is a need for further studies which would investigate the long-term effects of this treatment option in patients with shoulder impingement syndrome.

REFERENCES

1. Umer M, Qadir I, Azam M. Subacromial impingement syndrome. *Orthop. Rev.* 2012;4:e18.
2. Michener LA, McClure PW, Karduna AR. Anatomical and biomechanical mechanisms of subacromial impingement syndrome. *Clin Biomech.* 2003;18:369-79.
3. Harrison AK, Flatow EL. Subacromial impingement syndrome. *JAAOS.* 2011;19:701-8.
4. Steuri R, Sattelmayer M., Elsig S, et al. Effectiveness of conservative interventions including exercise, manual therapy and medical management in adults with shoulder impingement: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *BJSM.* 2017;51:1340-7.
5. Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: A PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2015;94:e510.
6. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature* 1995;377:489-90.
7. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain.* 2009;132:1693-710.
8. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13:227-36.
9. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;214: 160-4.
10. Celik, D. Turkish version of the modified Constant-Murley score and standardized test protocol: reliability and validity. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50:69-75.
11. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F et al. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenilirliği. *Fiz. Rehabil.* 2011; 22: 44-9.
12. Başkaya MC, Ercalık C, Kır OK, et al. The efficacy of mirror therapy in patients with adhesive capsulitis: A randomized, prospective, controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018; 31:1177-82.
13. Thieme H, Morkisch N, Rietz C, et al. The Efficacy of Movement Representation Techniques for Treatment of Limb Pain-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain.* 2016;17:167-80.
14. McCabe C. Mirror visual feedback therapy. A practical approach. *J Hand Ther.* 2011; 24:170-8.
15. Louw A, Puentedura EJ, Reese D, et al. Immediate Effects of Mirror Therapy in Patients With Shoulder Pain and Decreased Range of Motion. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017;98:1941-7.
16. Namdari S, Yagnik G, Ebaugh DD, et al. Defining functional shoulder range of motion for activities of Daily living. *JSES.* 2012;21:1177-83.
17. Oosterwijk AM, Nieuwenhuis MK, Schouten HJ, et al. Rating scales for shoulder and elbow range of motion impairment: Call for a functional approach. *Plos One.* 2018;13:e0200710.
18. Doğan M, Koçak M, Kılınç ÖO, et al. Functional range of motion in the upper extremity and trunk joints: Nine functional everyday tasks with inertial sensors. *Gait and Posture* 2019;70:141-7.
19. Thoomes-de Graaf M, Scholten-Peeters G, Schellingerhout JM, et al. Evaluation of measurement properties of self-administered PROMs aimed at patients with non-specific shoulder pain and "activity limitations": a systematic review. *Qual Life Res.* 2016;25:2141-60.
20. Gur A, Oktayoglu P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2008;14:1274-94.
21. Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, et al. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015;44: 710-6.
22. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993; 55: 5-54.
23. Saha S, Sur M, Chaudhuri GR, et al. Effects of mirror therapy on oedema, pain and functional activities in patients with post stroke shoulder-

hand syndrome: A randomized controlled trial.
Physiother. Res. Int. 2021;26:e1902.

24. Lentz TA, Barabas JA, Day T, et al. The relationship of pain intensity, physical impairment, and pain-related fear to function in patients with shoulder pathology. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39:270-7.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Kutahya Health Sciences University Ethical Committee (Decision no: 2021-05/04, Date: 15.09.2021).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Medical Practices: FY, DBO. Concept: MAL, DBO. Design: MAL, FY. Data Collection or Processing: DBO, MAL. Analysis or Interpretation: FY, MAL. Literature Search: MAL, DBO. Writing: MAL, FY

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

OKB Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Belirtilerinin, Anne Baba Tutumları ve Algılanan Evlilik Çatışması ile İlişkisi

The Relationship Between the OCD Symptoms of Children and Adolescents During the Pandemic, Parental Attitudes and Perceived Marital Conflict

İrem Damla Çimen, Sinem Yavuz, Şeyma Nur Kalaycı, Merve Dilli Gürkan,
Aysel Denктаş Özdemir, Bülbül Aliyeva, Nursu Çakın Memik

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk
Ergen ve Ruh Sağlığı Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

Özet

Çalışmamızda COVID-19 pandemisinde Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tanısı ile takip edilen çocuk/ergenlerin OKB belirtilerinin, anne-babalarının çocuk/ergenlere karşı tutumları ve evlilik çatışmaları ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza, pandemi sürecinde çocuk psikiyatrisi polikliniğinde OKB tanısı ile takibi olan 7-18 yaş arası, 69 hasta dâhil edilmiştir. Çocuk psikiyatri hekimi tarafından tüm hastalara Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (CY-BOCS) uygulanmıştır. Çalışmaya alınan olgulardan ve ailelerinden sosyodemografik bilgi formunu, Çocukların Evlilik Çatışmasını Algılama Ölçeğini (ÇEÇAÖ) ve Anne Baba Tutum Ölçeğini (ABTÖ) doldurmaları istenmiştir. CY-BOCS obsesyon puan ortalaması 9.0±3.0, kompulsiyon puan ortalaması 9.5±3.2, obsesyon ve kompulsiyon toplam puan ortalaması 18.6±5.8 olup CY-BOCS alt puanları ile sosyo-demografik özellikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ÇEÇAÖ alt tiplerine bakıldığında, çatışma özelliği ile saldırganlık obsesyonu ve kız cinsiyette olmak, kendini suçlama ile babanın okur yazar olmaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır. ÇEÇAÖ çatışma özellikleri alt ölçeği ile ihmalkâr ebeveyn tutumu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. ABTÖ alt ölçek puanlarından psikolojik özerklik puanı, annesi üniversite mezunu olan gençlerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yazında pandemiye bağlı kısıtlamaların ev içi ilişkilere etkisini inceleyen az sayıda çalışma olmakla birlikte bu dönemde ev içi sorunların çocuklar/gençlerin OKB'sine etkisi ile ilgili bir yayın olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızın hem yazına katkı sağlayacağı hem de ebeveynlere gerekli önerilerde bulunulabilmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk; Ebeveyn tutumu; Evlilik ilişkisi; Pandemi; Çocuk/ergen.

Abstract

It was aimed to examine the relationship between OCD symptoms and parents' attitudes towards children/adolescents, and marital conflicts in children/adolescents followed up with the diagnosis of Obsessive Compulsive Disorder (OCD) in the pandemic. Our study included 69 patients aged 7-18 years, who were followed up with the diagnosis of OCD in the child psychiatry outpatient clinic during the pandemic. The Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) was administered to all patients by a pediatric psychiatrist. Sociodemographic information form, Children's Perceptions of Interparental Conflict Scale (CPICS) and Parenting Style Scale (PSS) were given. The mean CY-BOCS obsession score was 9.0±3.0, compulsion score was 9.5±3.2, the total obsession/compulsion score was 18.6±5.8. There was no significant difference between CY-BOCS sub-scores and sociodemographic characteristics. A significant difference was found between conflict trait and aggression obsession and being female, self-blame and illiteracy of the father, when the CPICS subtypes were examined. The difference between the CPICS conflict characteristics subscale and the negligent parental attitude was found to be significant. Psychological autonomy score, one of the PSS subscale scores, was found to be significantly higher in adolescents whose mothers were university graduates. Although there are few studies in the literature examining the effects of pandemic-related restrictions, it has been observed that there is no publication about the effect of domestic problems on OCD of children/adolescents in this period. For this reason, it is thought that our study will both contribute to the literature and be useful in terms of making necessary suggestions to parents.

Keywords: Obsessive compulsive disorder; Parental attitude; Marital relationship; Pandemic; Child/adolescent.

Correspondence:

İrem Damla ÇİMEN
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı
Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
e-mail: damlamanga@gmail.com

Received 11.10.2022 Accepted 15.12.2022 Online published 06.01.2022

Cimen ID, Yavuz S, Kalayci SN, Dilli Gurkan M, Denктаs Ozdemir A, Aliyeva B, Cakin Memik N. The Relationship Between the OCD Symptoms of Children and Adolescents During the Pandemic, Parental Attitudes and Perceived Marital Conflict, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):209-221 Doi: 10.20515/otd.1186779

1. Giriş

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) obsesyon ve/veya kompulsiyonlar ile seyreden, çocukluk çağında başlayabilen ruhsal bir bozukluktur (1,2). OKB tanısının koyulabilmesi için obsesyon ve/veya kompulsiyonların kişide belirgin düzeyde sıkıntıya ve zaman kaybına neden olması gerekmektedir (2). OKB'nin etiolojisinde; genetik, çevresel, ailesel ve bireysel faktörler etkili bulunmuştur. Klinikte en sık gözlenen belirtilerin bulaş, şüphe/kuşku ve saldırganlık obsesyonları ile yıkama/temizlenme, tekrarlama/yeniden yapma ve kontrol kompulsiyonları olduğu belirtilmektedir (3-5).

Kronik bir bozukluk olan ve dalgalı bir seyrir gösteren OKB'nin aile içi sorunlar, sosyal izolasyon, travmalar ve sağlık sorunları gibi stresli yaşam olayları ile belirti şiddetinde artış olabilmektedir. Yaşanan salgınlar da bu stresli yaşam olaylarındandır. Daha önce yaşanan Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu (SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve grip gibi salgınlardan sonra yapılan çalışmalarda salgınların sona ermesinden sonraki ilk 6-12 aylık sürede OKB belirtilerinde alevlenme olduğu gösterilmiştir (6,7). Bu alevlenmeler enfeksiyon bulaşmasına ilişkin bir kaygıya bağlı olabileceği gibi, mevcut düzen değişiklikleri, aile içi ilişkiler, akademik güçlükler, arkadaş ilişkileri gibi birçok farklı duruma bağlı olarak da gelişebilmektedir (8). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Mart 2020 tarihinden beri COVID 19 pandemisi ile başa çıkılmaya çalışılmaktadır. COVID 19 pandemisi sürecinde bulaş engellemek için çeşitli önlemler uygulanmıştır. Bu dönemde uygulanmış olan sokağa çıkma kısıtlamaları, kafe, bar ve restoran gibi alanların kapatılması, uzaktan çalışma programları ve uzaktan eğitim gibi önlemler aile fertlerinin evlerinde daha çok kalmalarına yol açmıştır. Ayrıca aile içi sorunlar açısından risk altındaki ailelerin sosyal veya toplum temelli destek ağları gibi mevcut destek sistemlerine ulaşımı kısıtlanmıştır. Bu dönemde alkol tüketiminde ve işsizlikte artış olması, maddi sıkıntıların varlığı, sağlık ile ilgili endişe duyma, COVID 19 enfeksiyonu bulaşacağı ile ilgili korku yaşama kişinin stres düzeyini arttırmış, aile içi sorunların sıklık ve

şiddetinde yoğunlaşmaya neden olmuştur (9-11).

Çalışmamızda; COVID-19 pandemisinin ve uygulanan kısıtlamaların, aile içi ilişkileri etkileyebileceği, bu durumun da çocuk ve ergenlerde OKB belirtilerini ve belirti şiddetini artırabileceği düşünülmüş, pandemi öncesi veya pandemi sürecinde OKB tanısı alıp pandemiye bağlı kısıtlamaların uygulandığı dönemde polikliniklerimizden takibi devam eden çocuk ve gençlerin OKB belirtilerinin ve belirti şiddet düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra OKB belirtilerinin anne-babaların çocuk/gençlere karşı tutumları ve evlilik çatışmaları ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Yazında pandemiye bağlı kısıtlamaların ev içi ilişkilere etkisini inceleyen az sayıda çalışma olmakla birlikte, çalışmacılar tarafından yapılan yazın taramasında bu dönemde ev içi sorunların OKB tanılı çocuk/gençlerin üzerine etkisi ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın hem yazına katkı sağlayacağı hem de OKB'si olan çocukların ebeveynlerine yönelik gerekli önerilerde bulunulabilmesi açısından yararlı olacağı düşünülmüştür.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/08/2020 tarih GOKAEK-2020/14.03 sayılı karar ile onay alınmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmış, %95 güven olasılığı ve %5 hata payı ve 0,5 etki büyüklüğüne göre alınması gereken kişi sayısı en az 54 olarak hesaplanmıştır. COVID 19 pandemisinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı'na ayaktan ya da online şekilde başvurmuş, çalışmaya katılmak için onay vermiş, 7-18 yaş arası OKB tanılı hastalar çalışmaya alınmıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM-5) tanı kriterlerine göre OKB tanı ölçütlerini karşılamayan, çocuklar için hazırlanmış formları doldurmayı kabul etmeyen veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmiş olan, psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, orta-ağır mental retardasyon eş tanılarından birisi

olan ve okuma yazma bilmeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Pandemi sürecinde gönüllü olan çocuk/ergenler ile yüz yüze veya online olarak bir çocuk psikiyatristi tarafından görüşme yapılmış, OKB tanısı netleştirilmiştir. Çalışma için onam alındıktan sonra başvuru sırasında DSM 5 tanı sınıflandırmasına göre OKB tanısı almış olan olgular ile pandemi öncesi obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış olguların ebeveynlerinden sosyodemografik veri formunu online olarak doldurmaları istenmiş, çocuk ve ergenlere çocuk psikiyatristi hekimi tarafından Çocuklar için Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (CY-BOCS) online veya yüz yüze uygulanmış, çocuk/ergenlerden Anne-Baba Tutum Ölçeği (ABTÖ)'ni ve Çocukların Evlilik Çatışmasını Algılaması Ölçeği (ÇEÇAÖ)'ni online veya yüz yüze olarak doldurmaları istenmiştir. Çalışmada elde edilen verilerin bir kısmı "The Relationship of OCD and OCD Symptoms with the Thought Action Fusion in Children and Adolescents during the Pandemic Period" başlıklı bir çalışmada kullanılmış ve elde edilen sonuçlar yayınlanmak üzere başka bir bilimsel dergiye gönderilmiştir.

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan form çocukların yaş, cinsiyet, okul bilgileri, anne babanın yaşı, evlilik, sağlık ve eğitim durumu ve COVID 19 pandemisinin aile ve ev ortamına etkileri ile ilgili bilgilerin alındığı sorulardan oluşmuştur.

Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (CY-BOCS)

Klinik görüşmeye dayanan yarı yapılandırılmış bir ölçek olup Goodman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (12,13). Türkçe güvenilirlik çalışması Yücelen ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmıştır (14). Ölçek puanlaması 0-40 arasında değişmektedir. Obsesyon ve kompulsyonların şiddeti; 0-7 puan subklinik, 8- 15 puan hafif, 16-23 puan orta, 24-31 puan ciddi, 32-40 puan ise ileri olarak değerlendirilmektedir (13).

Anne-Baba Tutum Ölçeği (ABTÖ)

Lamborn ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek kabul/ilgi, kontrol/denetleme ve psikolojik özerklik olmak üzere 3 alt ölçekten oluşmaktadır (15). 4'lü likert tipindeki ölçeğin birinci boyuttaki cronbach alfa iç tutarlık katsayısı 0.72, ikinci boyuttaki iç tutarlık katsayısı 0.76 ve üçüncü boyuttaki iç tutarlık katsayısı 0.82 olarak saptanmıştır. Kabul/ilgi ve kontrol/denetleme boyutunda ortancanın üzerinde puan alan olguların anne-babaları 'demokratik'; altında puan alan olguların anne-babaları ise 'ihmalkâr'; kabul/ilgi boyutunda ortancanın altında ve kontrol/denetleme boyutunda ortancanın üzerinde puan alan olguların anne-babaları 'otoriter'; kabul/ilgi boyutunda ortancanın üzerinde, kontrol/denetleme boyutunda ortancanın altında puan alan olguların anne-babaları ise 'müsamahakâr' olarak belirtilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yılmaz tarafından yapılmıştır (16).

Çocukların Evlilik Çatışmasını Algılaması Ölçeği (ÇEÇAÖ)

Ölçek, Grych ve arkadaşları tarafından çocukların anne babalarının evlilik çatışmaları konusundaki değerlendirmelerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (17). Ölçek üç boyuttan oluşmaktadır. "Çatışma Özellikleri" alt ölçeği; evlilik çatışmasının sıklığını, yoğunluğunu ve çözüme kavuşup kavuşmadığını ölçmektedir. "Tehdit" alt ölçeği; çocukların anne babalarının tartışmasıyla ilgili olarak ne kadar tehdit hissettiklerini ve kendi baş etme yeterlilikleriyle ilgili algılarını ölçmektedir. "Kendini Suçlama" alt ölçeği ise çocukların anne babaları arasındaki çatışmanın nedeninin kendileri olup olmadığı ile ilgili algılarını ve çatışma için kendilerini suçlayıp suçlamadıklarını ölçmektedir. Ölçeği cevaplandırırken, çocuklardan her bir maddeyi "doğru", "bazen/biraz doğru" ve "yanlış" şeklinde cevaplandırmaları istenmektedir. Her bir boyuttaki yüksek puanlar çatışmanın olumsuz çeşitlerine ve çocukların olumsuz algılarına işaret etmektedir. Ölçeğin özgün formu yüksek iç tutarlılığa sahiptir. Alt ölçeklerin alfa

katsayıları 0.78 ve 0.90 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği Ulu ve Fışiloğlu tarafından yapılmıştır (18).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlenmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya OKB tanılı 69 hasta dâhil edilmiştir. Grubun yaş ortalaması 13.84 ± 2.2 , annelerinin yaş ortalaması 41.43 ± 5.08 , babalarının yaş ortalaması ise 45.04 ± 4.49 olarak saptanmıştır. Gençlerin %24.6' sının ($n=17$) akrabalarında da OKB tanısı olduğu öğrenilmiştir. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri tablo olarak verilmiştir (Tablo 1).

Grubun CY-BOCS obsesyon puan ortalaması 9.0 ± 3.0 , kompulsiyon puan ortalaması 9.5 ± 3.2 , obsesyon ve kompulsiyon toplam puan ortalaması 18.6 ± 5.8 olup CY-BOCS alt puanları ile sosyodemografik özellikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

ÇEÇAÖ alt ölçek puanları ile sosyodemografik özellikler arasındaki ilişkiye

bakıldığında kız cinsiyet ile çatışma özellikleri alt ölçek puanı ($p: 0.01$) ve baba eğitim düzeyi ile kendini suçlama alt ölçek puanı ($p: 0.03$) arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. ÇEÇAÖ çatışma özellikleri alt ölçek puanı saldırganlık obsesyonu olan hastalarda olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p: 0.04$). ÇEÇAÖ ile obsesyon ve kompulsiyon çeşitlerinin karşılaştırması tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 2).

ÇEÇAÖ ile ebeveynlik stilleri karşılaştırıldığında ÇEÇAÖ alt ölçek puanlarından çatışma özellikleri ile algılanan ebeveynlik stilleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p: 0.031$). Ebeveynlerini ihmalkâr ve otoriter algılayan gençlerin çatışma özellikleri puanı ebeveynlerini hoşgörülü ve demokratik algılayan gençlere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

ABTÖ'ye göre grubun %40.5 ($n=28$)'inde otoriter, %24.6 ($n=17$)'sında ihmalkâr, %24.6 ($n=17$)'sında hoşgörülü, %10.1 ($n=7$)'inde demokratik ebeveynlik stili sergilendiği görülmüştür. ABTÖ ile sosyodemografik özelliklerin karşılaştırmasında cinsiyet ve ebeveynlik stili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış, kızların ebeveynlerini daha otoriter, erkeklerin ise daha ihmalkâr algıladığı gözlenmiştir. ABTÖ ile sosyodemografik özelliklerin karşılaştırmasında psikolojik özerklik alt ölçek puanı ile annelerin eğitim düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Anneleri üniversite mezunu olan gençlerin psikolojik özerklik puanı ilköğretim mezunu olan gençlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Diğer sosyodemografik özellikler ile alt ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Algılanan ebeveynlik stili sosyodemografik özellikler ile ilişkisi tablo olarak gösterilmiştir (Tablo 4).

Obsesyon ve kompulsiyon tipleri ile algılanan ebeveynlik stili ilişkisi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

Değişken	Gruplar	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kız	34	49,3
	Erkek	35	50,7
Annelerin eğitim düzeyi	Okur-yazar değil	0	0
	İlkokul	31	44,9
	Lise	21	30,4
	Üniversite ve üzeri	17	24,6
Babaların eğitim düzeyi	Okur-yazar değil	1	1,4
	İlkokul/ Ortaokul	19	27,5
	Lise	17	24,6
	Üniversite ve üzeri	32	46,4
Babanın Çalışma Durumu	Çalışıyor	64	7,2
	Çalışmıyor	5	92,8
Annenin Çalışma Durumu	Çalışıyor	22	31,9
	Çalışmıyor	47	68,1
Aylık gelir	Asgari ücretten az	18	26,1
	Asgari ücret ve daha fazla	51	73,9
Aile yapısı	Çekirdek aile	56	81,2
	Geniş aile	7	10,1
	Parçalanmış aile	4	5,8
	Anne/baba ölü	2	2,9
Akraba evliliği	Var	5	7,2
	Yok	64	92,8
İkamet	İl merkezi	26	37,7
	İlçe/ Kasaba/Köy	43	62,3
Annede fiziksel hastalık	Var	10	14,5
	Yok	59	85,5
Annede ruhsal hastalık	Var	18	26,1
	Yok	51	73,9
Babada fiziksel hastalık	Var	7	10,1
	Yok	62	89,9
Babada ruhsal hastalık	Var	9	87,0
	Yok	60	13,0
Kardeşte fiziksel hastalık	Var	6	8,6
	Yok	63	91,3
Kardeşte ruhsal hastalık	Var	7	10,1
	Yok	62	89,9

Tablo 2. Evlilik çatışmasını algılama ölçeği alt ölçek puanları ile obsesyon ve kompulsiyon alt tiplerinin karşılaştırması

Obsesyonlar		Çatışma Özellikleri		Tehdit Algısı		Kendini Suçlama	
		Median (25p-75p)	p	Median (25p-75p)	p	Median (25p-75p)	p
Saldırganlık obsesyonları	Var Yok	11 (4-18,25) 7 (2-14)	0,04*	8 (4,5-13,25) 5 (1-10)	0,08	2 (1-5) 2 (0-5)	0,44
Kirlenme obsesyonları	Var Yok	9 (3-18) 7 (2,75-11,5)	0,34	8 (2-12) 7 (4,5-8)	0,74	2 (1-4) 2 (0-5,75)	0,93
Cinsel obsesyonlar	Var Yok	9,5 (3-20,5) 8 (3-15)	0,32	7,5 (5-10,5) 7 (2-12)	0,55	1 (0-4) 2 (1-5)	0,10
Biriktirme/ Saklama Obsesyonları	Var Yok	8 (3,25-17,75) 9 (3-17)	0,97	7,5 (1,75-12,5) 7 (3-12)	0,62	2 (1-7) 2 (1-5)	0,35
Büyüsel Düşünce Obsesyonları	Var Yok	8 (3-19,5) 8,5 (3-16,75)	0,92	8 (2-12,5) 7 (3-12)	0,96	2 (0,5-6) 5 (2-17)	0,97
Somatik Obsesyonlar	Var Yok	10(4,75-21,75) 8 (3-15)	0,21	8 (4-14) 7 (2-10,5)	0,17	2 (0,25-6,5) 2 (1-4,5)	0,75
Dini Obsesyonlar	Var Yok	8,5 (3,75-20,5) 8 (2-16)	0,64	7 (3,75-12) 7 (2-12)	0,63	1,5 (0,75-4,25) 2 (1-5)	0,38
Diğer Obsesyonlar	Var Yok	11 (8-19,25) 7 (2,5-16)	0,11	9,5 (3,5-14,75) 6 (2-10,5)	0,08	2,5 (1-6,5) 2 (0-5)	0,28
Kompulsiyonlar		Çatışma Özellikleri		Tehdit Algısı		Kendini Suçlama	
		Median (25p-75p)	p	Median (25p-75p)	p	Median (25p-75p)	p
Yıkama/temizleme	Var Yok	9 (2,75-17,25) 8 (3-13)	0,64	7,5 (2-12) 7 (3-8)	0,75	2 (1- 4,25) 2 (0-5)	0,93
Kontrol etme	Var Yok	8 (3-16) 10 (3-18,5)	0,61	6 (2-10) 8(4,75-13,25)	0,06	2 (1-3) 2,5 (1-7,25)	0,13
Tekrarlayıcı törensel davranışlar	Var Yok	8 (3-18) 9 (3-16)	0,90	8 (2,75-12) 6 (2-12)	0,29	2 (0,75-5) 1 (1-4)	0,30
Sayma	Var Yok	6 (2,5-13,5) 9 (3,25-17)	0,39	7 (4-10) 7,5 (2-12)	0,92	2 (0-4,5) 2 (1-5)	0,24
Sıralama/düzen	Var Yok	8 (3-16,5) 9 (3-16,75)	0,86	7 (2,5-10,5) 7,5 (2,25-12)	0,66	2 (1-4,5) 2 (1-5)	0,88
Biriktirme/toplama	Var Yok	9 (4-24) 8 (3-15)	0,30	9 (4-24) 7 (3-12)	0,66	2 (1-7) 2 (1-5)	0,31
Aşırı büyüsel düşünceler/Batıl inanışlar	Var Yok	9 (2-25) 8 (3-15,25)	0,42	8 (5-11) 7 (2-12)	0,47	1 (0-7) 2 (1-5)	0,98
Diğer insanları içeren törensel davranışlar	Var Yok	7,5 (2,5-17,25) 7 (3,25-10,75)	0,96	2 (1-6,5) 2 (1-5)	0,99	2 (1-6,5) 2 (1-5)	0,59
Diğer kompulsiyonlar	Var Yok	9 (4-16,5) 8 (2-16,5)	0,28	7 (3-12) 7,5 (2-12)	0,71	2 (1-4) 2 (1-5)	0,52

* $p < 0,05$, Mann-Whitney U testi

Tablo 3. Evlilik Çatışmasını Algılama Ölçeği alt ölçek puanları ile Algılanan Ebeveynlik Stili Ölçeğinin karşılaştırması

	Çatışma Özellikleri Median (25p-75p)	p	Tehdit Algısı Median (25p-75p)	p	Kendini Suçlama Median (25p-75p)	p
İhmalkar	11 (4-20)	0,031*	7 (2-14)	0,51	2 (1-5)	0,87
Otoriter	11 (4-18,75)		7 (3,25-11)		1,5 (0,25-4,75)	
Hoşgörülü	6 (2,5-9)		9 (2-13,5)		2 (1,5-5)	
Demokratik	2 (1-10)		4 (0-8)		1 (0-8)	

* $p < 0.05$, Kruskal-Wallis Testi**Tablo 4.** Sosyodemografik özellikler ile Algılanan Ebeveynlik Stili Ölçeğinin karşılaştırması

Gruplar	Özellikler	İhmalkar Sayı (%)	Otoriter Sayı (%)	Hoşgörülü Sayı (%)	Demokratik Sayı (%)	Test İstatistiği	p değeri
Cinsiyet	Kız	6 (17,6)	19 (55,9)	8 (23,6)	1 (2,9)	$\chi^2 = 8,66$	0,03*
	Erkek	11 (31,4)	9 (25,7)	9 (25,7)	6 (17,2)		
Annelerin Eğitim Düzeyi	İlköğretim ve altı	8 (25,8)	13 (41,9)	6 (19,4)	4 (12,9)	$\chi^2 = 1,12$	0,81
	Lise ve üzeri	9 (23,7)	15 (39,5)	11 (28,9)	3 (7,9)		
Babaların Eğitim Düzeyi	İlköğretim ve altı	6 (30,0)	9 (45,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	$\chi^2 = 1,53$	0,70
	Lise ve üzeri	11 (22,4)	19 (38,8)	14 (28,6)	5 (10,2)		
Babanın Çalışma Durumu	Çalışıyor	16 (25,0)	26 (40,6)	16 (25,0)	6 (9,3)	$\chi^2 = 0,61$	0,76
	Çalışmıyor	1 (20,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)		
Annenin Çalışma Durumu	Çalışıyor	7 (31,8)	8 (36,3)	6 (27,2)	1 (4,5)	$\chi^2 = 1,90$	0,63
	Çalışmıyor	10 (21,2)	20 (42,5)	11 (23,4)	6 (12,7)		
Aylık gelir	Asgari ücretten az	6 (33,3)	6 (33,3)	3 (16,6)	3 (16,6)	$\chi^2 = 2,71$	0,48
	Asgari ücret ve daha fazla	11 (21,5)	22 (43,1)	14 (27,4)	4 (7,8)		
Aile yapısı	Çekirdek aile	12 (21,4)	23 (41,0)	16 (28,5)	5 (8,9)	$\chi^2 = 10,9$	0,28
	Geniş aile	3 (42,8)	1 (14,2)	1 (14,2)	2 (28,5)		
	Parçalanmış aile	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Anne/baba ölü	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Akraba evliliği	Var	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2 = 3,98$	0,35
	Yok	16 (25,0)	24 (37,5)	17 (26,5)	7 (10,9)		
İkamet	İl merkezi	8 (30,7)	11 (42,3)	5 (19,2)		$\chi^2 = 5,85$	0,43
	İlçe	7 (41,2)	17 (60,7)	11 (64,7)			
	Kasaba/köy	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (5,9)			
Annede fiziksel hastalık	Var	3 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	$\chi^2 = 0,24$	1,00
	Yok	14 (23,7)	24 (40,6)	15 (25,4)	6 (10,1)		
Annede ruhsal hastalık	Var	4 (22,2)	10 (55,5)	2 (11,1)	2 (11,1)	$\chi^2 = 3,23$	0,34
	Yok	13 (5,8)	18 (35,2)	15 (29,4)	5 (9,8)		
Babada fiziksel hastalık	Var	4 (57,1)	2 (28,5)	1 (14,2)	0 (0,0)	$\chi^2 = 4,74$	0,30
	Yok	13 (76,5)	26 (92,9)	16 (94,1)	7 (100,0)		

Babada ruhsal hastalık	Var	3 (33,3)	5 (55,5)	1 (11,1)	0 (0,0)	$\chi^2 = 2,70$	0,59
	Yok	14 (82,4)	23 (82,1)	16 (94,1)	7 (100,0)		
Kardeşte fiziksel hastalık	Var	1 (16,6)	4 (66,6)	1 (16,6)	0 (0,0)	$\chi^2 = 2,10$	0,65
	Yok	16 (25,3)	24 (38,0)	16 (25,3)	7 (11,1)		
Kardeşte ruhsal hastalık	Var	1 (14,2)	5 (71,4)	1 (14,2)	0 (0,0)	$\chi^2 = 3,29$	0,48
	Yok	16 (25,8)	23 (37,0)	16 (25,8)	7 (11,2)		

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda; COVID-19 pandemisi kısıtlama döneminde OKB belirtilerinin ebeveyn tutumları ve evlilik çatışması ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Pandemi sürecinde uygulanan kısıtlamalar, çocuk ve ergenlerin okula gitmesini engellemiş ve günlük rutinlerini değiştirmiştir. Akranlarla geçirilen zaman ortadan kalkmış ve pandemi çocukların ev içinde daha çok vakit geçirmelerine neden olmuştur (19). Bireyselleşme ve özerklik ihtiyacının yoğun olduğu ergenlik döneminde pandeminin yaşanması, ergenlerin kendi inisiyatifleri dışında alınan kararlar nedeniyle otorite ve yetişkinlerle bir güç mücadelesine girme olasılıklarını yükseltmiştir. Kısıtlanan ev dışındaki özgürlük alanlarını genişletmek için ergenin ev içi kural ve sınırları esnetme ve zorlama çabaları çoğunlukla ebeveynlerle çatışmaya yol açmış ya da hâlihazırda var olan çatışmayı arttırmış olabilir. Bizim çalışmamızda olguların %60,8'inin lise öğrencisi olması, ergenlerin gelişimsel özellikleri dikkate alındığında çocuklara göre pandemiden kaynaklı ruhsal etkilenimlerinin daha fazla olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı çalışmalar pandemide OKB belirtilerinin kötüleştiğini belirtirken, Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada COVID-19 salgını sırasında çocuk ve ergenlerde OKB belirti şiddeti incelenmiş, CY-BOCS ölçeği obsesyon puan ortalaması 9.72 ± 3.67 kompulsiyon puan ortalaması 9.27 ± 3.47 , obsesyon ve kompulsiyon toplam puan ortalaması 19.0 ± 6.89 bulunmuş ve bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın CY-BOCS ölçeği alt puanları benzer şekilde orta şiddette bulunmuştur (20). Valderhaug ve Ivarsson, OKB'si olan çocuk ve ergenlerin OKB'si olmayanlara göre sosyal ve okulla ilgili alanlarda daha fazla sorun yaşadıklarını bildirmiştir (21). Okulların kapanması ile

ebeveynlerin okul ve sınavlar ile ilgili çocuk ve ergenlere daha esnek davranması OKB'si olan çocuk ve ergenlerde stresin azalmasına neden olmuş olabilir. Bu da OKB belirtilerinin azalmasına, ebeveynlerin çocuk ve ergenlerin belirtilerine eskisi kadar odaklanmaması da OKB belirti şiddetinin yüksek çıkmamasına yol açmış olabilir.

Türkiye'de yapılan toplum tabanlı çalışmalarda çocuk ve gençlerin en sık bildirdiği ebeveyn tutumunun demokratik tutum, en az ise ilgisiz veya otoriter tutum olduğu saptanmıştır (22,23). Çalışmamızda OKB'si olan çocukların ise %40,5'inin ebeveynlerini otoriter, %24,6'sının ihmalkâr, %24,6'sının hoşgörülü, %10,1'inin demokratik olarak algıladığı gözlenmiştir. Algılanan ebeveyn tutumlarındaki bu farklılık pandemi ve uygulanan kısıtlamalar gibi çevresel değişkenlere bağlı gelişmiş olabilir. Pandemi döneminde yapılmış bir çalışmada COVID-19 pandemisinin ebeveynlik stresini arttırdığı ve artmış ebeveynlik stresinin daha sert ebeveyn tutumları ve daha zayıf ebeveyn-çocuk ilişkisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Yazında aile tutumlarının genetik yatkınlığı olan çocuklarda OKB gelişimini tetikleyebileceği ve OKB belirtilerini şiddetlendirebileceği belirtilmektedir (25,26). Otoriter tutumda ebeveynler çocuklarının kurallara koşulsuz uymasını istemekte, uymamaları durumunda da ceza uygulamaktadırlar (27). Timpano ve arkadaşları (2010) otoriter tutumun daha fazla OKB belirtisi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (28). Kamali, Yoosefi ve Rashid'in (2014) ebeveynlik stilleri ve OKB ilişkisi ile ilgili yaptığı bir çalışmada ebeveynleri müsamahakar, ihmalkâr ve otoriter tarzda yetiştiren çocukların, yetişkinlik döneminde obsesif kompulsif belirtiler gösterdikleri ve işlevsel olmayan inanç ve davranışlara sahip

oldukları saptanmıştır (29). Benzer şekilde başka bir çalışmada da çocukluk döneminde otoriter ebeveynlik tutumu sergileyen ailelerin çocuklarında ilerleyen yaşlarda obsesif kompulsif davranışlar ve işlevsel olmayan inançların görüldüğü bildirilmiştir (28). Hoover ve Insel'in araştırmasında da OKB hastalarının babalarının talepkâr ve mükemmeliyetçi, annelerinin ise aşırı ilgili ve müdahaleci olduğu saptanmıştır (30). Bizim çalışmamızda; OKB'si olan kız çocukların ebeveyn tutumlarını daha otoriter algıladıkları saptanmıştır. Bu durum da kültürel olarak Türkiye'de kız çocuklarına karşı ailelerin daha korumacı ve müdahaleci oluşu ile açıklanabilir (31,32). Bunun yanında ülkemizde erkek çocuklarına göre kızların daha az bağımsız olmaları, daha çok itaatkâr ve bağımlı olmaları beklenmektedir (33). Dolayısı ile kısıtlamalar nedeni ile ebeveynlerin ve çocukların evde bir arada oluş süre ve sıklığının artışı kız çocuklarının ebeveynlerin otoriter tutumlarına daha fazla maruz kalmasına yol açmış olabilir. Çalışmamızda OKB'si olan erkek çocuklarının ise ebeveyn tutumlarını daha ihmalkâr olarak algıladığı gözlenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda erkek çocukların kızlara göre ebeveynlerinin kontrolünü daha az sıkı olarak algıladıkları belirtilmiştir (34-36). Bu durum kısıtlama döneminde tüm çocukların ve anne babaların evde olması, uzaktan eğitim sürecinin başlaması, çalışma grubumuzun çoğunun bir veya daha fazla kardeşinin olması, sosyal destek sisteminin azalması nedeniyle ebeveynlerin yükünün ve tükenmişliğinin artmasına yol açmış ve ebeveynlerin kız çocuklarının üzerinde daha fazla durmuş olması nedeniyle erkek çocukları tarafından ihmal edildikleri şeklinde düşünmelerine yol açmış olabilir. Ayrıca ebeveynlerin pandemide ekonomik kaygı, iş stresi, enfeksiyon bulaşma endişesi ve aileyi hastalıktan korumaya çalışması ile uğraşması da ilgi odağının öncelikli olarak erkek çocuklardan uzaklaşmasına ve çocukların ebeveyn tutumunu ihmalkâr algılamasına yol açmış olabilir.

Yazında obsesyon ve kompulsiyon çeşitleri ile aile tutumlarının ilişkisi incelendiğinde, bir

çalışmada yalnızca baba sıcaklığının daha düşük olmasının simetri ve düzen takıntılarını yordadığı (37), başka bir çalışmada ise biriktirme boyutunda yüksek puan alan hastaların, ebeveynlerini duygusal olarak daha az sıcak olarak algıladıkları gözlenmiştir (38). Bizim çalışmamızda ise obsesyon ve kompulsiyon çeşitleri ile aile tutumları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılacak çalışmalarda obsesyon ve kompulsiyon çeşitleri ile aile tutumlarının ilişkisinin incelenmesi tedavi sürecinde yol gösterici olacaktır.

Pandemi döneminde evdeki sorumlulukları artan, bir yandan da pandeminin getirdiği ekonomik, sosyal ve duygusal kayıplarla baş etmeye çalışan ebeveynlerin artan ruhsal yükü ergen için var olan duygusal destek kaynağının azalması anlamına gelmekte, artan ev içi stres evdeki çatışma ve şiddet davranışı riskini artırmaktadır (39-41). Ebeveynler arası çatışmaların çocuklar üzerindeki etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada; ebeveynlerin öfkeli ve çatışmalı etkileşimlerine tanık olmanın çocuklar için stresli bir deneyim olabileceği, uyku, içselleştirme, dışsallaştırma, sosyal gelişim, fiziksel sağlık, kişilerarası ilişkiler ve akademik alanda bozulmalar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (42,43). Standart aile ortamı modelinde, evlilik çatışması ve ebeveyn-çocuk çatışması ile karakterize edilen aile işlev bozukluğunun, saldırganlık dâhil olmak üzere çeşitli davranış sorunları riskini artırdığı öne sürülmektedir. Ayrıca bazı araştırmalar, ebeveyn-çocuk çatışmalarının ebeveynler ve çocuklar arasında etkili iletişim ve etkileşim eksikliğine neden olduğunu ve eş zamanlı olarak ebeveyn desteği ve bağlanma düzeyini azalttığını göstermektedir. Bu sorunlar çocuklar üzerinde psikolojik baskıya yol açmakta ve çocuklarda görülebilecek saldırganlık ihtimalini arttırabilmektedir (44,45). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ebeveynler ve ebeveyn-çocuk arasındaki çatışmanın ailenin ekonomik gerilimi ile ergen saldırganlığı arasındaki bağlantıya aracılık ettiği gözlenmiştir (46). Yazında erkek çocukların stresle baş etmede daha çok saldırganlığı kullandıkları, kızların ise

saldırganlık davranışını bastırdığı, bu nedenle kızlarda stres düzeylerinin arttığı, çekingenlik ve kaygının erkeklerden daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (47-50). Yapılan bir çalışmada kız çocuklarının ebeveynler arası yaşanan olumsuzlukları daha fazla içselleştirdikleri ve kendilerini daha fazla suçlu hissettikleri saptanmıştır (51). Bizim çalışmamızda da ebeveynler arası çatışmanın OKB'si olan kız çocuklarda daha fazla algılandığı gözlenmiş olup OKB'nin kaygı ve suçluluk hissi ile yakın ilişkisi nedeniyle bu sonucun gözlenmiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kullandığımız ÇEÇAÖ'de bulunan çatışma puanı arttıkça çocukların algıladığı ebeveynler arası çatışma sıklığı ve çatışma yoğunluğunun arttığı anlaşılmaktadır. Saldırganlık obsesyonu yüksek olanlarda ÇEÇAÖ'de bulunan çatışma puanı daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç saldırganlık obsesyonu fazla olan çocukların ebeveynler arasındaki çatışmayı daha fazla algıladığını göstermektedir. Yazında ebeveynlerin birbirleri ile çatışmaları sırasında saldırgan ve düşmanca tavırlar almasının, çocuğun karşıt görüşlerle başa çıkmasında en uygun yolun model alma yolu ile saldırganlık olduğunu öğrettiği belirtilmektedir (52,53). Bu durum da OKB'ye yatkınlığı olan çocuklarda saldırganlık obsesyonunu artırmış olabilir.

Yazında ebeveynler arasındaki iyi ilişkinin, ebeveynler ve çocuklar arasındaki çatışmaları azaltmaya yardımcı olduğu belirtilmiş, evlilik çatışması ile ebeveyn-çocuk çatışması arasında negatif bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (54). Ancak bu sonuçların aksine ebeveynler arası çatışma düzeyinin yüksek olduğu ailelerde, ebeveynlerin duygusal ihtiyaçlarını çocuklarıyla olan ilişkilerinden telafi etme eğiliminde olabileceği ve ebeveynler arası çatışmanın ebeveynler ve çocuklar arasındaki ilişkiyi geliştirebildiğini belirten bir çalışma mevcuttur (55). Bizim çalışmamızda ebeveynler arası çatışmayı daha fazla algılayan çocukların ebeveynlerini daha ihmalkâr olarak algıladıkları görülmüştür. Bu durum, ebeveynler arasındaki çatışma nedeniyle ebeveynlerin ruhsal durumunun etkilenmiş olabileceğini ve/veya ebeveynlerin kendi ilişki sorunlarına yönelmiş olup

çocuklarını ihmal etmiş olabileceğini düşünülmüştür.

Ergenlik dönemindeki öğrencilerin ebeveyn tutumlarına ilişkin algılarının incelendiği bir çalışmada da annelerin öğrenim durumu ile psikolojik özerklik puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Annelerin öğrenim durumu arttıkça çocuklarda psikolojik özerkliğin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak kabul/ilgi ve kontrol/denetleme boyutları ile öğrencilerin annelerin öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (56). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anneleri üniversite mezunu olan gençlerin psikolojik özerklik puanı anneleri ilköğretim mezunu olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum eğitim düzeyi yüksek olan annelerin daha iyi iletişim kurma, sorun çözme ve baş etme becerisine sahip olmaları sonucu çocuklarına daha sıcak, kabullenici ve kendilerini ifade edebilecekleri demokratik bir ortam sağlamaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda; ebeveyn tutumlarının sadece çocuklar açısından değerlendirilmesi, çocukların algıladığı ile ebeveynlerin algıladığı tutumların farklı olma ihtimalinin gözden kaçırılmasına neden olmuş olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle ebeveyn tutumlarını her iki açıdan değerlendirmek daha anlamlı olacaktır. Çalışmamızda çocuklar OKB alt türlerinin tümünde aile tutumlarını otoriter olarak algıladığı için bu açıdan karşılaştırma yapılamamıştır. Olgularla ilgili pandemi öncesi OKB belirti şiddet düzeyi hakkında bilgi sahibi olunmaması, bulaş riski nedeniyle ailelerin hastaneye gelmek istememeleri, online randevu talebinin fazla olması fakat bu talebin yeteri kadar karşılanamaması, karşılaştırma için sağlıklı kontrol grubu alınmaması kısıtlılıklarımız arasındadır. OKB hastalarının görüşmelere gelmeleri ve bununla ilgili konuşmaları durumunda belirtilerin artacağına yönelik düşüncelerinden dolayı hastaların çalışmaya katılmak istememiş olabileceği, sorulara yanlı cevap vermiş olabilecekleri akla gelmiştir. Ayrıca pandeminin akut, kronik dönem gibi evrelerinin olduğu, her evrede OKB belirti

profilinin farklı olabileceği de düşünüldüğünden olguların çalışmaya dahil edildikleri dönemde pandeminin evrelerine göre değerlendirme yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında olabilir.

Sonuç ve Öneriler: Stresin OKB belirtilerinin hem etiyolojisinde hem de sürmesinde önemli bir rol oynayabileceği bilinmekle birlikte pandeminin getirdiği belirsizlik, kısıtlamalar ve günlük rutinlerdeki bozulmaların OKB'si olan çocukları, ergenleri ve ailelerini etkilemesi kaçınılmazdır (57,58). Yazında pandemiye bağlı kısıtlamaların ev içi ilişkiler

etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunması ve pandemide aile ilişkilerinin çocuk ve gençlerde OKB üzerine etkisi ile ilgili bir yayına rastlanmaması nedeniyle çalışmamızın hem yazına katkı sağlayacağı hem de ebeveynlere gerekli önerilerde bulunulabilmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca ülkemizde poliklinik hizmeti yanı sıra online görüşme hizmeti olan çocuk ve ergen ruh sağlığı kliniği sayısının artması ile riskli grupların saptanmasının, bu alanlarda önlem alınmasının ve daha erken müdahale edilebilmesinin ruh sağlığı açısından koruyucu olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abay E, Pulular A, Memiş ÇÖ, Süt N. Edirne ili merkezindeki lise öğrencilerinde obsesif-kompulsif bozukluğun epidemiyolojisi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2010;23:230-237.
2. American Psychiatric Association [APA]. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC: Am Psychiatr Assoc.
3. Tanidir C, Adaletli H, Gunes H et al. Impact of gender, age at onset and lifetime tic disorders on the clinical presentation and comorbidity pattern of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:425-31.
4. Mataix-Cols D, Nakatani E, Micali N et al. Structure of obsessive-compulsive symptoms in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:773-778.
5. Öner P, Aysev A. Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluk. *Sted*. 2001;10:409-411.
6. Banerjee D. The other side of COVID-19: Impact on obsessive compulsive disorder (OCD) and hoarding. *Psychiatry Res*. 2020;288:112966.
7. French I, Lyne J. Acute exacerbation of OCD symptoms precipitated by media reports of COVID-19. *Ir J Psychol Med*. 2020;37:291-294.
8. Jassi A, Shahriyarmolki K, Taylor T et al. OCD and COVID-19: a new frontier. *The Cognitive Behaviour Therapist*. 2020;13:1-11.
9. Commonwealth Bank Group. An early look at how the Coronavirus is affecting household spending Global Economic & Markets Research; Commonwealth Bank Group Australia. [updated 2020 Mar 30; cited 2020 Apr 10] Available from: <https://www.commbank.com.au/guidance/business/an-early-look-at-how-the-coronavirus-is-affectinghousehold-spen-202003.html>.
10. Kennedy S. Jobs destroyed worldwide as coronavirus triggers deep recession. The Japan Times. [updated 2020 Apr 06; cited 2020 Apr 10] Available from: <https://www.japantimes.co.jp/news/2020/04/06/business/economy-business/jobs-destroyedworldwide-coronavirus-recession/#.XpUVQcgzbd4>.
11. Richards, L. DASH: Domestic abuse, stalking and harassment and honour-based violence risk identification and assessment and management model, DASH risk checklist. [cited 2020 Apr 12]. Available from: www.dashriskchecklist.co.uk.
12. Goodman WK, Lawrance LH, Rasmussen SA et al. The yale brown obsessive compulsive scale. Part 1: development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
13. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The yale brown obsessive compulsive scale. Part 2: validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1012-6.
14. Yücelen AG, Rodopman-Arman A, Topcuoglu V et al. Interrater reliability and clinical efficacy of Children's yale-brown obsessive compulsive scale in an outpatient setting. *Compr Psychiatry*. 2017;47:48-53.
15. Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L et al. Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent, and neglectful families. *Child Dev*. 1991;62:1049-1065.

16. Yılmaz A. (2000). *Esler arasındaki uyum ve çocuğun algıladığı anne-baba tutumu ile çocukların, ergenlerin, gençlerin akademik başarıları ve benlik algıları arasındaki ilişkiler* (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
17. Grych JH, Seid M, Fincham, FD. Assessing marital conflict from the child's perspective: The children's perception of interparental conflict scale. *Child Dev.* 1992;63:558-572.
18. Ulu PI, Fıçıoğlu H. Çocukların Evlilik Çatışmasını Algılaması Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Yazıları.* 2004;7:61-75.
19. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:397-404.
20. Tanir Y, Karayagmurlu A, Kaya İ et al. Exacerbation of obsessive compulsive disorder symptoms in children and adolescents during COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 2020;293:113363.
21. Valderhaug R, Ivarsson T. Functional impairment in clinical samples of Norwegian and Swedish children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14:164-173.
22. Yıldız E, Erci B. Anne baba tutumları ile adolesan saldırganlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2011;1:6-11.
23. Gündoğmuş G. Yalnızlık düzeyinin yordanmasında anne baba tutumları ve okul tükenmişliği (yüksek lisans tezi). İstanbul: Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2017.
24. Chung G, Lanier P, Yuh Ju Wong P. Mediating effects of parental stress on harsh parenting and parent-child relationship during coronavirus (COVID-19) pandemic in Singapore. *J Fam Violence.* 2022;37:801-812.
25. Henin A, Kendall PC. Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence. *Advances in Clinical Child Psychology.* 1997;19:75-131.
26. Gerra G, Zaimovic A, Garofano L et al. Perceived parenting behavior in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144:52-7.
27. Baumrind D. Harmonious parents and their preschool children. *Developmental Psychology.* 1971;4:99-102.
28. Timpano KR, Keough ME, Mahaffey B et al. Parenting and obsessive compulsive symptoms: Implications of authoritarian parenting. *J Cogn Psychother.* 2010;24:151-164.
29. Kamali K, Yoosefi LM, Rashid R. The Influence of Parenting Styles on The Development and Maintenance Obsessive-Compulsive Disorder. *European Psychiatry.* 2014;29:120-121.
30. Hoover CF, Insel TR. Families of origin in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1984;174:207-215.
31. Cerik S. Ailelerin Genclere Karsi Tutumları ve Genclerin Ailelerinin Tutumlarını Algılayışlarına Yonelik Universite Gencligi Uzerinde Bir Arastirma. *Ege Academic Review.* 2002;2:21-24.
32. Kılıç, A. Z. (2013). Ebeveynlerin toplumsal cinsiyet algısı ve çocuk yetiştirmeye etkileri. Araştırma Raporu. Retrieved from <http://www.cocukhaklariizleme.org/wp-content/uploads/aile-%20arastirmarapor.pdf>.
33. Tozkoparan S. (2014). *Öğrenci algısına göre aileden alınan sosyal destek, anne baba tutumu ve akran ilişkileri* (Yüksek Lisans Tezi). Maltepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
34. Ataca B, Sunar D. Continuity and change in Turkish urban family life. *Psychol Dev Soc J.* 1999;11:77-90.
35. Ataca B, Sunar D, Kağıtçıbaşı C. (2018). Variance in fertility due to sex-related differentiation in child-rearing practices. In: Grad H, Blanco A, Georgas J, editors. Key issues in Cross-cultural Psychology. London: Garland Science.
36. Sunar D. (2009). Mothers' and fathers' child rearing practices and self-esteem in three generations of urban Turkish families. In: Bekman S, Aksu-Koç A, editors. Perspectives on human development, family and culture. New York: Cambridge University Press.
37. Lennertz L, Grabe HJ, Ruhrmann S et al. Perceived parental rearing in subjects with obsessive-compulsive disorder and their siblings. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:280-288.
38. Alonso P, Menchón JM, Mataix-Cols D et al. Perceived parental rearing style in obsessive-compulsive disorder: relation to symptom dimensions. *Psychiatry Res.* 2004;127:267-278.
39. Kanbur N, Akgül S. Quaranteenagers: A Single Country Pandemic Curfew Targeting Adolescents in Turkey. *J Adolesc Health.* 2020;67:296-297.

40. Bradbury-Jones C, Isham I. The pandemic paradox: The consequences of COVID-19 on domestic violence. *J Clin Nurs*. 2020;29:2047-9.
41. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S et al. Impact of COVID-19 on children: special focus on psychosocial aspect. *Minerva Pediatr*. 2020;72:226-235.
42. Grych J, Cardoza-Fernandes S. (2002). Interparental Conflict and Child Adjustment: An Overview. In Grych J, Fincham FD, editors. *Interparental Conflict and Child Development: Theory, Research and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.
43. Harold GT, Sellers R. Annual Research Review: Interparental conflict and youth psychopathology: an evidence review and practice focused update. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59:374-402.
44. Iniewicz G, Wiśniewska D, Dziekan K et al. Attachment patterns and aggressive behaviours in adolescents suffering from mixed disorders of conduct and emotions. *Psychiatr Pol*. 2011;45:703-711.
45. Savage J. The association between attachment, parental bonds and physically aggressive and violent behavior: A comprehensive review. *Aggress Violent Behav*. 2014;19:164-178.
46. Wang Z, Li C, Ai K. Family Economic Strain and Adolescent Aggression during the COVID-19 Pandemic: Roles of Interparental Conflict and Parent-Child Conflict. *Appl Res Qual Life*. 2022;17:2369-2385.
47. Johnson PL, O'leary KD. Parental behavior patterns and conduct disorders in girls. *J Abnorm Child Psychol*. 1987;15:573-581.
48. Cummings EM, Ionitti RJ, Zahn-waxler C. Influence of conflict between adults on the emotions and aggression of young children. *Developmental Psychology*. 1985;21:495-507.
49. Block JH, Block J, Gjerde PJ. The personality of children prior to divorce: A prospective study. *Child Dev*. 1986;57:827-840.
50. Cohn LD. Sex differences in the course of personality development: A meta analysis. *Psychol Bull*. 1991;109: 252-266.
51. Cummings EM, Davies PT, Simpson KS. Marital conflict, gender and children's appraisals and coping efficacy as mediators of child adjustment. *Journal of Family Psychology*. 1994;8:141-149.
52. Compas BE. Coping with stress during childhood and adolescence. *Psychol Bull*. 1987;101:393-403.
53. Grych JH, Fincham FD. Marital conflict and children's adjustment: A cognitive-contextual framework. *Psychol Bull*. 1990;108: 267-290.
54. Li C, Jiang S, Fan X et al. Exploring the impact of marital relationship on the mental health of children: Does parent-child relationship matter?. *J Health Psychol*. 2020;25:1669-1680.
55. Engfer A. The interrelatedness of marriage and the mother-child relationship. (1988). In: Hinde RA, Hinde JS. *Relationships within Families: Mutual Influences*. Oxford University Press.
56. Toktamış A. (2008). *Ergenlik dönemi öğrencilerin ebeveyn tutumları ile sosyal becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Yeditepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
57. Adams TG, Kelmendi B, Brake CA et al. The role of stress in the pathogenesis and maintenance of obsessive-compulsive disorder. *Chronic Stress*. 2018;2:2470547018758043.
58. Yektaş Ç. Ergenlerde pandeminin ruhsal etkileri. (2020). İçinde: Ercan ES, Yektaş Ç, Tufan AE, Bilaç Ö, editörler. *COVID-19 Pandemisi ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı*. Ankara: Türkiye Klinikleri.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2020/14.03, Tarih: 13.08.2020).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: SY, ŞNK, MDG, ADÖ. Konsept: İDÇ, NÇM. Tasarım: İDÇ, NÇM. Veri Toplama veya İşleme: SY, ŞNK, MDG, ADÖ, BA. Analiz veya Yorum: İDÇ, SY, ŞNK, MDG. Literatür Taraması: ADÖ, SY, İDÇ. Yazma: SY, ŞNK, MDG, ADÖ, İDÇ, NÇM.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Evaluation of Early and Late Clinical, Radiological and Scintigraphic Datas After Laparoscopic Pyeloplasty in Ureteropelvic Junction Obstruction

Üreteropelvik Darlıkta Klinik, Radyolojik ve Sintigrafik Verilerin Laparoskopik Piyeloplasti Sonrası Erken ve Geç Dönem Seyrinin Değerlendirilmesi

Çiğdem Arslan Alici, Mehmet Surhan Arda, Umur Alici, Hüseyin İlhan, Baran Tokar

Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Eskisehir, Turkey

Abstract

Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) causes inadequate transport of urine from the renal pelvis to the ureter. Laparoscopic pyeloplasty (LP) is increasingly preferred in patients with UPJO. We aimed to compare the clinical, radiological and scintigraphic findings before the treatment and the early and late progress of the patients underwent LP for UPJO. Sixty-eight cases underwent LP for UPJO (January 2010-May 2016) were included. Demographic characteristics, clinical findings, intraoperative characteristics, data on preoperative and postoperative clinical, radiological and scintigraphic follow-ups of the cases were evaluated retrospectively. LP was performed in 68 patients (51 males, 17 females) for UPJO. Twenty-four patients with antenatal hydronephrosis, 46 patients with abdominal pain, hematuria and urinary tract infection (UTI) findings were diagnosed with UPJO. Patients were preoperatively followed up by USG and DTPA-MAG3 imaging. During surgery, aberrant vessel in 13 (19.1%) patients, malrotation in 4 (5.8%) and polyp in one (1.4%) patient were detected. Thirteen patients (19.1%) underwent surgery with the transmesocolic approach, 55 patients (80.8%) underwent retrocolic surgery, 33 patients underwent laparoscopy-assisted extracorporeal pyeloplasty. In postoperative period, patients were followed up at 1st, 3rd, 6th months and in the first year with USG and at 6th months with DTPA-MAG3 imaging. Postoperative USG follow up showed a decrease in hydronephrosis ($p<0.001$), an increase in parenchymal thickness ($p<0.001$), and a decrease in caliceal dilatation ($p<0.001$). In scintigraphic data, renal function was increased but it is not statistically significant ($p>0.05$) and activated half-time was decreased ($p<0.05$) in postoperative period. LP is a surgical treatment method with successful results when performed with appropriate indications in experienced clinics.

Keywords: Laparoscopic pyeloplasty; Hydronephrosis; Ureteropelvic junction obstruction; Pediatric; Differential renal function

Özet

Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD), idrarın renal pelvisden üretere yetersiz transportuna neden olur. Laparoskopik piyeloplasti (LP), üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD) olan hastalarda teknolojik gelişmelerle birlikte artan bir sıklıkta cerrahi yöntem olarak tercih edilmektedir. Bu çalışmada ÜPBD nedeniyle LP yapılan olguların tedavi öncesi klinik, radyolojik ve sintigrafik bulgularının, tedavi sonrası erken ve geç dönemdeki seyrinin karşılaştırarak sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya, Ocak 2010-Mayıs 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ÜPBD nedeniyle LP uygulanan 68 olgu dahil edildi. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada olguların demografik özellikleri, klinik bulguları, intraoperatif özellikleri ve preoperatif ve postoperatif klinik, radyolojik ve sintigrafik incelemelerinin takipleriyle ilgili veriler değerlendirildi. ÜPBD nedeniyle 68 hastaya (51 erkek, 17 kız) LP yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 24'ü antenatal hidronefroz, 46'sı karın ağrısı, hematurisi ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) bulguları sonrasında yapılan tetkikler sonucunda ÜPBD tanısı aldı. Hastalar ameliyat öncesi USG ve DTPA-MAG3 görüntülemeleriyle takip edildi. Cerrahi esnasında hastaların 13'ünde (%19.1) aberran damar basısı, 4'ünde (%5.8) malrotasyon ve birinde (%1.4) polip saptandı. Hastaların 13'ünde (%19.1) transmezokolik LP, 55'inde (%80.8) retrokolik LP uygulandı; 33 hastada laparoskopi yardımıyla ekstrakorporeal piyeloplasti yapıldı. Hastalar postoperatif dönemde 1,3,6. ay ve 1. yılda USG ve 6. Ayda DTPA-MAG3 görüntülemeleriyle takip edildi. Postoperatif USG takiplerinde hidronefrozun gerilediği ($p<0.001$), parankim kalınlığının arttığı ($p<0.001$), kalisiyel dilatasyonun azaldığı ($p<0.001$) gözlemlendi. Sintigrafide, postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p>0.05$) arttığı ve aktivite yarılanma sürelerinin azaldığı ($p>0.05$) gözlemlendi. LP deneyimli kliniklerde uygun endikasyonlar ile yapıldığında başarılı sonuçları olan bir cerrahi tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik piyeloplasti; Hidronefroz; Üreteropelvik bileşke darlığı; Pediatric; Diferansiyel böbrek fonksi-

Correspondence:

Çiğdem ARSLAN ALICI
Eskisehir Osmangazi University,
Faculty of Medicine, Department of
Pediatric Surgery, Eskisehir, Turkey
e-mail: drcaalici@gmail.com

Received 11.10.2022 Accepted 16.12.2022 Online published 21.12.2022

Arslan Alici C, Arda MS, Alici U, İlhan H, Tokar B. Evaluation of Early and Late Clinical, Radiological and Scintigraphic Datas After Laparoscopic Pyeloplasty in Ureteropelvic Junction Obstruction, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2): 222-229
Doi: 10.20515/ojmd.1187227

1. Introduction

The term ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is a congenital or acquired disease characterized by limited urinary passage from the renal pelvis to the ureter due to intrinsic or extrinsic causes. Internal causes such as adynamic or atretic segments are more common, but external causes such as fibrous bands or crossed aberrant vessels are also seen. UPJO is one of the most common causes of prenatally diagnosed hydronephrosis (1). Although UPJO is the most common cause of upper urinary tract obstruction in children, it can cause renal parenchymal damage and permanent renal dysfunction if not treated. Therefore, in surgical indications such as significant pain or decreased renal function, surgical correction of ureteropelvic junction (UPJ) is crucial to prevent further kidney damage (2). Although UPJO has a different incidence in pediatric and adult ages, its overall incidence is 1 in 1,250. The male/female ratio is 2:1. It is more likely to be seen on the left side compared to the right side (66%). It is bilateral in 10-36% of cases (3).

UPJO is asymptomatic in infancy while it may be symptomatic in adolescence or adulthood. USG should be performed after the first 2 days of temporary dehydration or oliguria in the postnatal period (3-5). Newborns who are not diagnosed with UPJO in the prenatal period have nonspecific symptoms such as restlessness and weakness in sucking, while flank pain, vomiting, palpable mass in the hypochondrium, hematuria, kidney stones or hypertension are the most common symptoms in older age groups (6).

USG and DTPA-MAG3 imaging and also the patient's clinical symptoms are of great importance when taking the decision to continue follow-up or shift to surgery in the patients with UPJO who are in follow up, and in the follow-ups performed after surgery (7).

Open pyeloplasty (OP) with the dismembered technique described by Anderson and Hynes is the traditional gold standard for the surgical treatment of UPJO (8,9). However, with the development of laparoscopic, robotic and endoscopic techniques, open pyeloplasty has left its place to new treatment options. Many

studies compared the efficacy of the laparoscopic approach with traditional open pyeloplasty and reported similar surgical success rates (10-12). In addition, it was reported that LP offered additional advantages such as low morbidity, short hospital stay, and short recovery time, but had difficulties such as long operative times and intracorporeal suturing (13-16).

In this study, we aimed to evaluate the results by comparing the clinical, radiological and scintigraphic findings before the treatment and the early and late progress of the patients who underwent LP for UPJO.

2. Materials and Methods

This study was carried out with the approval of the ethics committee of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the decision date 15.08.2016 and number 80558721/G-235. The data of 68 cases who underwent laparoscopic pyeloplasty (LP) for UPJ between January 2010 and May 2016 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery were evaluated retrospectively.

Patients aged between 0-204 months who underwent LP due to UPJO with abdominal pain during the follow-up, urinary tract infection accompanied by fever that exceeds 38 °C at least 3 times a year during the follow-up, patients with any of the signs and symptoms such as hematuria, patients whose differentiated renal function was at least 10% below the initial value and/or whose half-time was observed above 20 minutes in dynamic renal scintigraphy were included in the study.

Age, gender, symptoms and clinical findings of the patients, kidney sizes measured in preoperative and postoperative USG images, pelvis AP diameters, renal parenchymal thickness (PT), parenchymal echogenicity, calyx and ureter dilatation, MAG-3 or DTPA differential function values, activity half-time, operated side, preferred method of operation and postoperative complications were evaluated retrospectively.

Surgical Technique

In patients who underwent LP, it was decided during the operation whether the approach to the kidney would be retrocolic or transmesocolic, and the operation would be completed laparoscopically or extracorporeally.

The patients were placed in the lithotomy position under general anesthesia before the LP session or in the same session. The surgical field was cleaned with 10% povidine-iodine, and after sterile draping, cystoscopy was performed by using a cystoscope with appropriate size for the patient's age. The urethra, bladder and ureteral mouths of the patient were evaluated. A ureteral stent was placed on the side with hydronephrosis. By performing RPG, ureter-pelvis anatomy, ureteropelvic narrow segment and flow pattern were visualized.

The patient was placed in a 45° lateral position with the LP side up. A 5 mm umbilical cannula was inserted using the Hasson method from the umbilicus, and 5 mm 30° telescopes were used. The abdomen was entered from the lower quadrant of the abdomen on the same side, from the xiphoid process and the middle of the umbilicus, with 3 or 5 mm working ports, depending on the age of 2 patients. Right colon, ipsilateral Toldt line cut through the peritoneum and overturned medial to the kidney lodge; on the left, the colon was cut to the medial side of the kidney lodge by cutting the peritoneum along the ipsilateral Toldt line, or the kidney lodge was reached by separating the mesocolon from the kidney projection. Gerato's fascia was opened and the renal pelvis was found and suspended in the ipsilateral upper quadrant of the abdomen with a transabdominal suspension suture. The narrow segment of the UPJ was excised. The ureter was cut open from the antimesenteric face until the non-fibrotic ureteral mucosa could be seen. The posterior wall of the renal pelvis was anastomosed with one by one suture technique using 5/0-20 6/0 polydioxanone. Age-appropriate 3- 4.8 F J-J catheter through a 16 G vascular plastic cannula inserted into the peritoneum through

the abdominal wall or through the port was advanced from the ureter to the bladder over the guide wire, and the guide wire was removed. The cranial end of the J-J catheter was inserted into the renal pelvis and dismembered pyeloplasty was completed. After the anastomosis was completed, the remaining pelvic opening was closed with a single or continuous suture technique. The drain was not used. Gerato's fascia and retroperitoneum were closed.

Monitoring

Foley catheter was placed 1-3 days after the urethral catheter operation, and in patients who had a drain, the drain was removed 2-3 days later and the J-J catheter was removed 4-6 weeks later with cystoscopy. Patients were evaluated with USG 1-3-6 months and 1 year after and with MAG-3 or DTPA scintigraphy 6 months after J-J catheter removal. Surgical success was defined as absence or improvement of symptoms and resolution of hydronephrosis in USG and/or drainage on diuretic renal screening.

Study Outcomes

Demographic data, complaints, preoperative imaging, duration of surgery, presence of abnormal vascular access, postoperative complications, decrease in hemoglobin, duration of drain and hospital stay, and success rates of the patients were evaluated.

Statistical Evaluation

Statistical analysis of data was made by using SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. The normal distribution of the data was evaluated with the Shapiro Wilk test. Descriptive statistics were presented as numbers (n) and percentages (%) for categorical variables, and as mean and standard deviation for numerical variables. In double and multiple comparisons, Chi-square test for categorical variables, Independent t-test, and One Way Anova test for quantitative variables were used. During the comparison of the before and after measurements, the dependent sample t test was used if the distribution of the differences was normal,

and the Wilcoxon test was used if it was not normally distributed. The results were considered as statistically significant with a value of $p < 0.05$ at the 95% confidence interval.

3. Results

The mean age of the female patients was 57.47 ± 59.8 (2-174) months, while the mean age of the male patients was 46.37 ± 52.32 (1-197) months, with a male predominance of 51 (75%) of 68 patients who underwent LP for UPJO (Table 1). The right side was operated in 19 of the LP cases while 49 of them were operated on the left side. Twenty-four (35.2%) of the patients were infants diagnosed with antenatal hydronephrosis. Thirty of the patients (44.1%) applied with at least one of the complaints and findings of flank pain, urinary tract infection and hematuria. 14 of the patients (20.7%) were diagnosed with hydronephrosis while being examined for other reasons and were diagnosed with UPJO as a result of the examinations. LP was performed in 13 of the patients with a transmesocolic approach and in 55 of the patients with a retrocolic approach. In 33 of these patients, surgery was continued with laparoscopy-assisted mini-incision extracorporeal pyeloplasty. RPG was performed in 35 of 68 operated patients in the same or different session before surgery. No pathological findings were detected in the distal ureter, and the patient's diagnosis of UPJO was confirmed. J-J stent was placed in 54 of the patients. In 6 of 14 cases where stent was not placed, the J-J catheter did not pass from the UVB to the bladder; stentless LP was performed in 8 of them. Fifty (73.5%) of the patients had UPJO, 13 (19.1%) had aberrant vascular compression, 4 (5.9%) had malrotated kidneys and 1 (1.5%) had polyp.

The increase in kidney size was found to be statistically significant ($p < 0.05$) when

compared in terms of kidney size, AP diameter, PT, increased echogenicity, calyx dilatation and ureter dilatation in the first admission and preoperative USG. The increase in echogenicity between admission and preoperative USG was statistically significant ($p < 0.05$). The mean kidney size was 82.24 ± 26.95 mm in the USG at the time of admission, while the mean kidney size was 91.98 ± 20.14 mm in the preoperative USG. Preoperative and postoperative 1st month, 6th month and 1st year USG follow-ups showed a statistically significant decrease in AP diameter ($p < 0.05$). In addition, the increase in PT was found to be statistically significant in the 1st year ($p < 0.05$). There was no statistical difference in calyx dilatation and ureter dilatation ($p > 0.05$). In the postoperative USG follow-ups, it was found that the change in kidney size, decrease in AP diameter, and increase in PT were significant in terms of response to treatment ($p < 0.001$). The decrease in AP diameter and increase in PT were found to be statistically significant in the USGs performed in the 1st month and 1st year postoperatively ($p < 0.05$) (Table 2).

It was found that the drainage was successful and the surgery was significant in terms of response to treatment ($p < 0.05$) when the decrease in $t_{1/2}$ was compared in the preoperative and postoperative scintigraphic data (Table 3). Postoperative UTI did not develop in 18 (78.3%) of 23 patients who presented with a preoperative fever of more than 38°C and a UTI at least 3 times a year. It has been observed that surgery reduces the frequency or occurrence of UTI.

During the follow-up, it was observed that 4 of 8 patients who required revision had aberrant vascular compression during the operation. However, postoperative recurrence was not statistically significant in patients with aberrant vascular compression ($p > 0.05$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Age (month) (Mean $\pm$ Std)	Female	57.47 ± 59.8 (2-174)
	Male	46.37 ± 52.32 (1-197)
Gender, n (%)	Female	17 (25)
	Male	51 (75)
Side, n (%)	Right	19 (27.9)
	Left	49 (72.1)

Clinical symptoms, n (%)	Left	49 (72.1)
	UTI with fever	23 (33.8)
	Stomach ache	26 (38.2)
	Hematuria	3 (4.4)
Surgical Method, n (%)	Random	14 (20.6)
	Antenatal	24 (35.3)
	Transmesocolic	13 (19.1)
	Retrocolic	55 (80.9)
Surgical Findings, n (%)	Aberrant vascular compression	13 (19.1)
	UPJO	50 (73.5)
	Malrotation	4 (5.9)
	Polyp	1 (1.5)

Table 2. Kidney size, AP diameter and PT in preoperative and postoperative USG follow-ups.

(Mean $\pm$ Std)	Preoperative USG	Postoperative 1. month USG	Postoperative 3. month USG	Postoperative 6. month USG	Postoperative 1. Year USG
Kidney size (mm)	94.20 $\pm$ 21.35	90.46 $\pm$ 21.48	89.85 $\pm$ 21.32	91.61 $\pm$ 20.89	91.74 $\pm$ 18.87
AP diameter (mm)	27.32 $\pm$ 12.43	19.01 $\pm$ 8.93	18.46 $\pm$ 9.13	14.78 $\pm$ 9.58	13.89 $\pm$ 7.2
PT (mm)	5.06 $\pm$ 3.32	4.43 $\pm$ 1.99	5.04 $\pm$ 2.09	5.86 $\pm$ 2.18	5.48 $\pm$ 2.05

*AP: Anteroposterior, PT: Parenchyma thickness

Table 3. Preoperative and postoperative comparison of MAG3-DTPA kidney function and MAG3-DTPA $t_{1/2}$

		Mean $\pm$ Std	p
MAG3-DTPA	Right Kidney Preoperative	44.09 $\pm$ 8.55	0.480
	Right Kidney Postoperative	45.46 $\pm$ 7.73	
	Left Kidney Preoperative	46.74 $\pm$ 6.39	0.803
	Left Kidney Postoperative	47.11 $\pm$ 8.96	
MAG3-DTPA $t_{1/2}$	Preoperative	28.22 $\pm$ 17.30	0.045
	Postoperative	22.35 $\pm$ 14.13	

4. Discussion

UPJO is the most common cause of obstructive uropathies in children (44-65%) (17). Hydronephrosis is more common in men and is usually unilateral (18). In our study, 51 of 68 patients were male and UPJ was unilateral in all patients who underwent pyeloplasty. UPJO is usually observed unilaterally and is most frequently observed on the left (19). In the cases in our study, unilateral UPJO was observed mostly on the left.

Infants with severe hydronephrosis with UPJO should receive antibiotic prophylaxis (20). In the study by Song et al., the incidence of UTI was found to be high in cases with severe obstructive hydronephrosis and presenting before the first 6 months of life (20). Recurrent UTI was detected in 23 (33.8%) of the cases in our study and

prophylaxis was started. UTI did not recur in 18 (78.3%) of 23 patients after surgery. We found that surgery reduced the frequency or occurrence of urinary tract infections in patients presenting with recurrent UTI.

In UPJO, most patients present with symptoms of hematuria, back pain, or recurrent UTIs (21,22). It can also be detected incidentally as a result of widespread use of imaging methods (23). In the study of Demirdağ et al., pain was observed in 50% of patients, and UTI was observed in 18.1%, while 5.2% of the patients had hematuria and 26.7% were asymptomatic (22). The incidence of kidney stones has been reported to be approximately 16-30% (24-27). In the study of Greenfield et al., congenital urological anomalies were found in 13% of the patients who presented with hematuria.

UPJO was detected in 17.7% of patients in this group (28). O'Donnell detected UPJO in only one of 32 patients presenting with recurrent abdominal pain (29). In Apley's review of pediatric patients with abdominal pain, UPJ was found in 1% of these patients (30). In this study, the first presentation finding of the cases was abdominal pain in 38.2% and hematuria in 4.4%.

One of the factors causing UPJO is aberrant vascular compression on the UPJ and is observed in approximately 30% of the cases (31). Ureteral polyps are a very rare mechanical cause (32). Although the true incidence of isolated renal malrotation is not clearly known, it has been reported to occur at a rate of approximately 1/400-1000 in different studies (33). In our study, aberrant vascular compression was found in 19.1%, malrotated kidney in 5.9% and urethral polyps in 1.5% of the cases. As clearly seen, although our sample size is small, the clinical features of our cases are consistent with the studies in the literature.

Although there are many surgical treatment options for UPJO, the choice depends on the surgeon's experience and preference. Although each method has advantages and disadvantages, the surgeon's preference has shifted to endoscopic methods in line with technological developments. Many factors such as cost, equipment, experience and patient's condition are the factors that determine the method to be preferred. While the transmesocolic approach is more commonly used due to providing a larger work area to be sutured and familiar and identifiable anatomical landmarks, the retrocolic approach may be preferred in patients who have had previous abdominal surgery or are morbidly obese (34). LP was performed in 19.1% of the 68 patients included in our study, with a transmesocolic approach and in 80.9% with a retrocolic approach.

There are series of pyeloplasty without the use of a J-J catheter after LP (35,36). J-J stent was placed in 79.4% of the cases in our study. In 8.8% of the 20.6% cases in which the stent was not placed, the J-J catheter did not pass

from the ureterovesical junction to the bladder; stentless LP was performed in 11.8% of them.

Complication rates range from 12.9% to 15.8% in LP series involving large numbers of patients, while this rate rises to 22.5% in studies with few cases (37,38). Complications reported after pyeloplasty are recurrence of stenosis, urinoma, fistula development, devascularization, and permanent obstruction (39). Permanent obstruction or anastomotic strictures have been reported to range from 2% to 6% (40). In this study, revision was performed because obstruction recurred in 8 cases. In 7 of the patients, the J-J stent was removed early during catheter removal. No J-J stent was placed in these patients during their follow-up. Renal function loss of more than 10% was observed in the scintigraphic data of two of the patients. As a result, no major complication was observed.

Patients undergoing surgery for UPJO should be followed up intermittently with USG and MAG3 or DTPA in the post-treatment period. Preoperative hydronephrosis and other accompanying findings are expected to improve in the postoperative period. If no problem is observed in the early postoperative period, it is appropriate to perform the first control with urinary USG at the 1st month. The absence of increase in hydronephrosis and the alleviation of symptoms, if any, may be considered as clinically sufficient (41). In our study, only the decrease in AP diameter was found statistically significant in the USG performed at the postoperative 1st month ($p < 0.05$). No statistically significant change was observed in kidney size, PT and calyceal dilatation.

It is recommended to follow-up patients with USG at 3 and 6 months after surgery, and with diuretic renogram at 6 months because improvement in renal discharge is expected after 6 months, while an increase in PT, decrease in the pressure in the kidney and an improvement in calyceal dilatation, is expected in the late period. Significant improvement is observed after at least 1 year (41). Similarly, in our study, when the findings in the USGs performed at the

postoperative 3th and 6th months and the first year were evaluated in terms of prognosis, we found that the positive changes in kidney size, AP diameter, PT, calyceal dilatation were statistically significant ($p<0.001$).

This is a retrospective study with a small sample size. These are limitations restricts to make an adequate generalization. However, since this study includes our experience, it will contribute to some centers to start performing LPs.

5. Conclusion

As a result of this study, when the preoperative and postoperative early and late

values were compared within the entire follow-up period; In USG follow-ups, hydronephrosis regressed, parenchyma thickness increased, calyceal dilatation decreased; In scintigraphy, it was determined that the renal functions, although being not statistically significant, increased, and the activity half-times decreased after surgery. According to the patient's clinical findings, we suggest that it is appropriate to perform USG at 1,3,6th months and 1st year and DTPA-MAG3 imaging at 6th month in the postoperative follow-up and to decide whether the patient needs intervention in the early period or the course of long-term follow-up according to the findings here.

REFERENCES

- Demirkol MK, Barut O, Şahinkanat T, Resim S, Laparoscopic pyeloplasty in ureteropelvic junction obstruction: A single-center experience, *Laparosc Endosc Surg Sci* 2021;28:24-28,
- Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2010;25:687-97.
- Groth TW, Mitchell ME. Urteropelvic junction obstruction. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, eds. *Pediatric Surgery*(7th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012, pp 1411-25
- Murokumo M, Nonomura K, Yamashita T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction *J Urol*, 157:1963-97.
- Tekgöl S, Riedmiller H, Gerharz E, et al. Guidelines on pediatric urology. *ESPU* 2008:44.
- Kogan BA. Ureter and ureteropelvic junction diseases. In: Smith General Urology (17th ed.) Tanagho EA, McAninch JW. *Nobel Medicine Bookstores*, Istanbul 2009, pp 559-73.
- Başaklar AC. Congenital malformations of the kidney and ureter. In: *Surgical and Urological Diseases of Infants and Children*. Palme Publishing, Ankara 2006b, p. 1199-257.
- Lerman SE, McAleer IM, Kaplan GW. Renal vascularity and kidney. In: Kelalis King-Belman *Pediatric Urology*. Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds). *Habitat Publishing*, Philadelphia 2013, p. 261-9.
- Ebiloğlu T, Kaya E, Zor M, Sarıkaya S, Topuz B, Köprü B, Bedir S. The success of non-full-thickness endopyelotomy in secondary urethropelvic stenosis after open pyeloplasty and the factors affecting this success, *Yeni Urology Journal*, 2018; 13: 14-19
- Pattaras JG, Moore RG. Laparoscopic pyeloplasty. *J Endourol* 2000;14: 895-904. 2000.
- Başok ek Üreteropelvik birleşke darlık cerrahi tedavisinde laparoskopik piyeloplasti, *Endüroloji Bülteni*, 2013:6-9
- Albqami N, Janetschek G. Laparoscopic pyeloplasty. *Ann Urol* 2006;40: 363-7.
- Baldwin DD, Dunbar JA, Wells N, McDougall EM. Single-center comparison of laparoscopic pyeloplasty, Acucise endopyelotomy, and open pyeloplasty. *J Endourol* 2003;17:155-60.
- Şahin S, Şeker KG, Yenice MG, Şener NC, Tuğcu V. Laparoskopik piyeloplasti: Hangi yaklaşım? Tek merkez deneyimi, *Yeni Üroloji Dergisi*, 2016; 11 : 22-29
- O'Reilly PH, Brooman PJ, Mak S, et al. The long-term results of Anderson Hynes pyeloplasty. *BJU Int* 2001;87:287- 9
- Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: the first 100 cases. *J Urol* 2002;167: 1253- 56.
- Lim DJ, Park JY, Kim JH, et al. Clinical characteristics and outcome of hydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. *J Korean Med Sci* 2003;18:859-62.
- Livera LN, Bookfield DS, Egginton JA, et al. Antenatal ultrasonography to detect fetal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ* 1989;298:1421-3.
- Ulman İ. Çocuklarda hidronefroz ve üriner obstrüksiyon. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2005;1:1-4.
- Song SH, Lee SB, Park YS, et al. Is antibiotic prophylaxis necessary in infants with

- obstructive hydronephrosis? *J Urol*. 2007;177:1098-101
21. Tolstrup RS, Pank MT, Sander L, Dörflinger T. Laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junctions obstruction in adults: 6 years' experience in one center. *Biomed Res Int* 2017;2017:6743512.
 22. Demirdağ ÇÖ, Çitgez S, Önal B, Talat Z. Outcomes of laparoscopic transperitoneal pyeloplasty for the treatment of ureteropelvic junction obstruction in adult patients. *J Urol Surg* 2018;5:174-9.
 23. Park JM, Bloom DA. The pathophysiology of UPJ obstruction. Current concepts. *Urol Clin North Am* 1998;25:161-9
 24. Braga LH, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: Effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urol* 2009;56:848-57.
 25. Nayyar R, Gupta NP, Hemal AK. Robotic management of complicated ureteropelvic junction obstruction. *World J Urol* 2010;28:599-602.
 26. Skolarikos A, Dellis A, Knoll T. Ureteropelvic obstruction and renal stones: Etiology and treatment. *Urolithiasis* 2015;43:5-12.
 27. Stasinou T, Bourdounis A, Masood J. Forming a stone in pelviureteric junction obstruction: Cause or effect? *Int Braz J Urol* 2017;43:13-9.
 28. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: A ten-year review. *Urol*. 2007;69:166-9.
 29. Apley J. The child with abdominal pains. 2nd ed., Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1975.
 30. O' Donnell B. Abdominal pain in childhood. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1985.
 31. Van Cangh PJ, Nesa S, Galeon M, Tombal B, Wase FX, Dardenne AN, Opsomer R, Lorge F. Vessels around the ureteropelvic junction: significance and imaging by conventional radiology. *J Endourol*. 196 Apr;10:111-9.
 32. Iwatsuki S, Kojima Y, Mizuno K, Tozawa K, Kohri K, Hayashi Y. Laparoscopic management for fibroepithelial polyp causing ureteropelvic junction obstruction in a child. *Urol*. 2010;76:146-8.
 33. Demirelli E, Öğreden E, Oğuz U. Böbrek Rotasyon Anomalileri (Malrotasyon) ve Cerrahi. *Derman Tıbbi Yayıncılık*, Ankara 2015b, s. 45-53.
 34. Khan F, Ahmed K, Lee N, Challacombe B, Khan MS, Dasgupta P. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol* 2014;11:629-38.
 35. Khawaja AR, Dar TI, Bashir F, et al. Stentless laparoscopic pyeloplasty: A single center experience. *Urol Ann*. 2014 Jul;6:202-7.
 36. Smith KE, Holmes N, Lieb JJ, Mandell J, Baskin LS, Kogan BA, Walker RD 3rd. J Urol. Stented versus nonstented pediatric pyeloplasty: a modern series and review of the literature. 2002 :168:1127-30.
 37. Shoma AM, El Nahas AR, Bazeed MA. Laparoscopic pyeloplasty: A prospective randomized comparison between the transperitoneal approach and retroperitoneoscopy. *J Urol* 2007;178:2020-4; discussion 4.
 38. Moon DA, El-Shazly MA, Chang CM, Gianduzzo TR, Eden CG. Laparoscopic pyeloplasty: Evolution of a new gold standard. *Urology* 2006;67:932-6
 39. McNeil BK, Flanigan RC. Complications of open renal surgery. *Complications Urol Surg Pract*. 2007. Pp 65-80.
 40. Lim DJ, Walker 3rd RD. Management of the failed pyeloplasty. *J Urol*. 1996;156:738-40.
 41. Önen A. Hidronefrozların doğum sonrası doğal seyri ve takip-tedavi yaklaşımı. *Çocuk Cerr Derg*. 2006;20:33-8

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 05, Date: 10.08.2016).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: ÇAA, MSA, UA, Hİ, BT. Concept: ÇAA, BT. Design: ÇAA, BT. Data Collection or Processing: ÇAA, UA, MSA. Analysis or Interpretation: ÇAA, BT. Literature Search: ÇAA. Writing: ÇAA, UA, BT.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

The Optimal Time of Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Collection for Autologous Transplantation May Be Predicted By Immature Granulocytes and Nucleated Red Blood Cells

Otolog Nakil İçin Periferik Kan Hematopoietik Kök Hücre Toplamanın Optimal Zamanı, Olgunlaşmamış Granülositler ve Çekirdekli Kırmızı Kan Hücreleri Tarafından Tahmin Edilebilir

¹Evin Kocaturk, ²Eren Gunduz, ¹Huseyin Kayadibi, ²Hava Uskudar Teke, ¹Ibrahim Ozkan Alatas

¹Department of Medical Biochemistry,
Eskisehir Osmangazi University Medical
Faculty, Eskisehir, Turkey

²Department of Hematology, Eskisehir
Osmangazi University Medical Faculty,
Eskisehir, Turkey

Abstract

The time of initiating stem cell collection is very important for successful transplantation and is determined according to peripheral blood CD34+ cell count analysed by flow cytometry. In this study, we aimed to find the role of new complete blood count parameters to determine the optimal time of stem cell collection. Eighty-six patients who underwent stem cell mobilization were included in the study. Peripheral blood CD34+ cells and complete blood count were analysed on the same day. Patients with peripheral blood CD 34+ cell counts $\leq 20/\mu\text{L}$ and $> 20/\mu\text{L}$ were determined as Group 1 and Group 2, respectively. The difference of CBC parameters between 2 groups and the relationship of these parameters with peripheral blood CD34+ cell counts were evaluated. It was found that immature granulocytes ratio, nucleated red blood cells ratio and count were positively correlated with peripheral blood CD34+ cell count and these parameters were significantly different between two groups ($P < 0.001$, $P = 0.011$ and $P = 0.012$, respectively). The new index formulated by using immature granulocytes and nucleated red blood cells ratios was significantly different between two groups ($P < 0.001$), and had the highest diagnostic accuracy to determine the time of stem cell collection (AUC= 0.766). Immature granulocytes and nucleated red blood cells can be used to determine the time of peripheral blood stem cell collection faster and cheaper compared to flow cytometry.

Keywords: Autologous transplantation; Stem cell mobilization; CD34+ cells; Immature granulocytes; Nucleated red blood cells

Özet

Başarılı bir nakil için kök hücre toplama başlama zamanı çok önemlidir ve bu zaman akış sitometrisi ile analiz edilen periferik kan CD34+ hücre sayısına göre belirlenir. Bu çalışmada, kök hücre toplamanın optimal zamanını belirlemek için yeni tam kan sayımı parametrelerinin rolünü bulmayı amaçladık. Çalışmaya kök hücre mobilizasyonu uygulanan 86 hasta dahil edildi. Aynı gün periferik kan CD34+ hücreleri ve tam kan sayımı yapıldı. Periferik kan CD 34+ hücre sayısı $\leq 20/\mu\text{L}$ ve $> 20/\mu\text{L}$ olan hastalar sırasıyla Grup 1 ve Grup 2 olarak belirlendi. İki grup arasındaki tam kan sayımı parametreleri farkı ve bu parametrelerin periferik kan CD34+ hücre sayısı ile ilişkisi değerlendirildi. İmmatür granülosit oranı, çekirdekli eritrosit oranı ve sayısının periferik kan CD34+ hücre sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu parametrelerin iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu bulundu (sırasıyla $P < 0.001$, $P = 0.011$ ve $P = 0.012$). Olgunlaşmamış granülositler ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri oranları kullanılarak formüle edilen yeni indeks, iki grup arasında önemli ölçüde farklıydı ($P < 0.001$) ve kök hücre toplama zamanını belirlemek için en yüksek tanı doğruluğuna sahipti (AUC= 0.766). İmmatür granülositler ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri, akış sitometrisine göre periferik kan kök hücre toplama zamanını daha hızlı ve daha ucuza belirlemek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Otolog nakil; Kök hücre mobilizasyonu; CD34+ hücreleri; Olgunlaşmamış granülositler; Çekirdekli kırmızı kan hücreleri

Correspondence:

Evin KOCATURK- Department of
Medical Biochemistry, Eskisehir
Osmangazi University Medical
Faculty, Eskisehir, Turkey
e-mail: evinadsiz@hotmail.com

Received 28.11.2022 Accepted 20.12.2022 Online published 23.01.2023

Kocaturk E, Gunduz E, Kayadibi H, Uskudar Teke H, Alatas IO, The Optimal Time of Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Collection for Autologous Transplantation May Be Predicted By Immature Granulocytes and Nucleated Red Blood Cells, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):230-235 , Doi: 10.20515/otd.1210794

1. Introduction

Autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation is widely performed for the treatment of hematological malignancies (1). Hematopoietic stem cells are mostly collected from peripheral blood by apheresis. The optimal time for stem cell collection varies between patients and the time of initiating stem cell collection should be determined according to peripheral blood stem cell count (2). A minimum of 2×10^6 CD34⁺ cells/kg is needed for a successful transplant. The amount of CD34⁺ cells in peripheral blood should be at least 20/ μ L in order to collect this amount (3). The gold standard method to determine the amount of peripheral blood stem cells is flow cytometry. However, this method is costly and time consuming (4), and experienced personnel is necessary.

In Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan), automatic complete blood count (CBC) analysers, immature granulocytes (IG) are counted in white blood cell differential (WDF) channel and nucleated red blood cells (NRBC) are counted in white cell nucleated (WNR) channel with fluorescent flow cytometry method. IG is expressed as the sum of metamyelocytes, myelocytes and promyelocytes, while NRBC reflects the increase in erythropoietic activity.

In this study, it was aimed to determine the roles of IG, NRBC, routine components of CBC parameters and peripheral blood CD34⁺ cell counts for the prediction of the optimal time of stem cell collection.

2. Materials and Methods

In this study, conducted with the approval of the Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (30.03.2021, no: 22). Local Ethics Committee according to the principles of the Declaration of Helsinki, 86 adult patients who underwent stem cell mobilization between October 2018 and August 2020 were included. Mobilization and stem cell collection records were evaluated retrospectively. Peripheral blood CD34⁺ cells were analysed with flow cytometer (Becton Dickinson Biosciences FACS Calibur,

California, US) according to ISHAGE guidelines (5). CBC analyses were performed by Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) on the same day with flow cytometry which was also the first day of stem cell collection. Patients were divided into two groups according to the peripheral blood CD34⁺ cell count (Group 1 $\leq 20/\mu$ L, Group 2 $> 20/\mu$ L). Values of haemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular haemoglobin (MCH), mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), count and distribution of leukocytes, counts of platelet, immature granulocytes (IG) and nucleated red blood cells (NRBC), IG ratio (IG count x 100 / leukocytes count) and NRBC ratio (NRBC count x 100 / erythrocyte count) were evaluated. The differences of these parameters between the groups and the relationships of significant parameters with peripheral blood CD34⁺ cell counts were examined. Additionally, the significance of the parameters was evaluated with logistic regression analysis and an index was created that may be used to determine the time of stem cell collection by using these significant parameters.

Statistical analysis

Normally and non-normally distributed continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation and median (25th-75th quartile), respectively. Student's t-test and Mann-Whitney U test were applied to the continuous variables as appropriate. Spearman correlation analysis was performed to show the relationship between the variables.

Variables that were significant in the univariate logistic regression analysis were used in the multivariate logistic regression analysis to create an index that could be used to determine the time of stem cell collection. Sensitivity and specificity were calculated for the zero cut-off value. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed and the areas under the curve (AUC) were evaluated to determine the diagnostic accuracy of the CBC parameters and the created index. All data analyses were performed with SPSS package program. *P*

values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

3. Results

The median age was 56 years and 48.8% were female. The diagnoses were multiple myeloma in 56, non-Hodgkin lymphoma in 18, Hodgkin lymphoma in 8, plasma cell leukaemia in 2, amyloidosis in 1 and multiple plasmositoma in 1 of the patients. Mobilization regimens were cyclophosphamide and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in 55, DHAP (cisplatin, cytarabine, dexamethasone) and G-CSF in 7, ICE (iphoosphamide, carboplatine, etoposide) and G-CSF in 12, hyper CVAD/methotrexate-cytarabine and G-CSF in 5, plerixafor and G-CSF in 2, G-CSF alone in 4 and etoposide and G-CSF in 1 of the patients.

The descriptives and CBC results of the groups are shown in Table 1. It was found that IG ratio, NRBC ratio and NRBC counts were statistically significantly different between the groups ($P < 0.001$, $P = 0.011$ and $P = 0.012$, respectively). IG ratio, NRBC ratio and NRBC counts were positively correlated with peripheral blood CD34+ cell counts (Table 2). The index was formulated as $-1.7 + (IG\% \times 0.12) + (NRBC\% \times 2)$ by multivariate logistic regression analysis with the cut-off point of zero. This index was also statistically significantly different between the groups ($P < 0.001$). According to these results, the parameter with the highest diagnostic accuracy was the new index with an AUC of 0.766 (0.665 – 0.867) (Table 3, Figure 1). The sensitivity of the index was 76% and specificity was 72% with a cut-off point of zero.

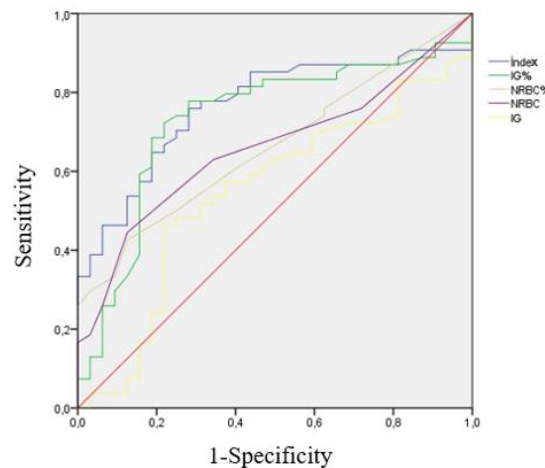


Figure 1. ROC curves of parameters

Table 1. Descriptive features and CBC results of the groups

	Group 1 (n=32)	Group 2 (n=54)	<i>P</i>
Peripheral blood CD34+ cell count (10 ⁶ /L)	13 (10-15)	49 (29-101)	<0.001
Age (year)	58 (48-65)	56 (48-63)	0.734
Gender (F/M)	15/17	27/27	0.779

Haemoglobin (g/dL)	10 ± 1.2	10 ± 1.6	0.731
Hematocrit (%)	31 ± 4.2	31 ± 5.0	0.996
MCV (fL)	89 ± 7.1	88 ± 6.4	0.347
MCH (pg)	30 ± 2.9	30 ± 2.3	0.669
MCHC (%)	33 ± 1.4	34 ± 1.4	0.372
Leukocyte (10 ⁹ /L)	9.29 (4.55-12.71)	7.95 (3.81-14.11)	0.456
Neutrophil (10 ⁹ /L)	7.98 (3.34-10.59)	5.68 (2.40-11.2)	0.286
Lymphocyte (10 ⁹ /L)	0.47 (0.27-1.12)	0.53 (0.32-0.85)	0.943
Monocyte (10 ⁹ /L)	0.95 (0.53-1.46)	1.02 (0.68-1.77)	0.655
Eosinophil (10 ⁹ /L)	0.04 (0.02-0.11)	0.05 (0.02-0.12)	0.710
Basophil (10 ⁹ /L)	0.03 (0.01-0.06)	0.01 (0.02-0.04)	0.682
Platelet (10 ⁹ /L)	37 (26-78.5)	56 (30-87.75)	0.218
IG ratio (%)	8.4 (6.75-10.63)	12.75 (9.95-16.23)	<0.001
IG (10 ⁹ /L)	0.62 (0.49-1.26)	0.97 (0.4-1.7)	0.472
NRBC ratio (%)	0.1 (0-0.28)	0.25 (0.01-0.73)	0.011
NRBC (10 ⁹ /L)	0.01 (0-0.02)	0.02 (0.01-0.05)	0.012
Index	-0.39 (-0.66-0.09)	0.41(-0.04-1.35)	<0.001

Mann-Whitney U test or Student's t-test was used for between group comparisons. MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular haemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, IG: immature granulocytes, NRBC: nucleated red blood cells.

Table 2. Correlation between the parameters of complete blood count and peripheral blood CD 34⁺ cell count

		IG%	IG	NRBC%	NRBC
Peripheral blood CD34 ⁺ cell count	r	0.418	0.245	0.383	0.438
	P	<0.001	0.023	<0.001	<0.001

Spearman correlation analysis was performed. IG: immature granulocytes, NRBC: nucleated red blood cells.

Table 3. ROC analysis

Parameter	AUC (95% CI)	P
Index	0.766 (0.665-0.867)	<0.001
IG%	0.732 (0.619-0.845)	<0.001
NRBC%	0.663 (0.550-0.775)	0.005
NRBC	0.660 (0.546-0.774)	0.006
IG	0.547 (0.419-0.674)	0.473

IG: immature granulocytes, NRBC: nucleated red blood cells.

4. Discussion and Conclusion

Studies on detecting the presence of stem cells in peripheral blood date back to the 1950s (6). It was shown that stem cells enter the circulation, and then repopulate in the bone marrow (7), and blood stem cells have begun to be used for the treatment of hematological malignancies. The success of hematopoietic stem cell transplantation depends on the infusion of an adequate dose of hematopoietic stem cell and successful repopulation of these cells in the bone marrow (8). Therefore, the time of initiating stem cell collection is very important for successful treatment.

The time of initiating stem cell collection should be determined according to peripheral CD34+ stem cell count (2), and the most widely used method used to estimate the amount of stem cells is the peripheral blood CD 34+ cell count determined by flow cytometry. Although flow cytometry is the gold standard method to determine the amount of peripheral CD34+ stem cell count, it is an expensive, time consuming method and requires technical expertise. Therefore, researchers have begun to search for different methods in determining the optimal stem cell collection time. A hematopoietic progenitor cell (HPC) count can be performed on Sysmex XN series automated blood count analyser, has become an alternative and successful method for the quantification of peripheral CD34+ stem cell (9-14). This measure has been shown to reduce costs (14), however, HPC measurement requires a WPC channel which means a new cost. That's why, in this study, we aimed to investigate the role of not stem cell but also young cells, IG and NRBC, in determining the time of stem cell collection.

NRBCs are immature red blood cell precursors and they are not found in the peripheral blood of healthy adults. Increased hematopoietic stress may cause to expel from the bone marrow into the circulation. NRBCs can be detected in healthy new-borns, rapid blood loss and hemolysis, hematologic diseases as chronic myeloid leukaemia, acute

leukaemia, and myelodysplastic syndromes. Increased peripheral NRBC has been associated with high risk of death in different clinical status (15).

The IG fraction includes promyelocytes, myelocytes, and metamyelocytes and these cells are increased in inflammation, infection, trauma, necrosis, steroid use and pregnancy. IG are measured on many instruments and have been suggested as a marker for infection and sepsis (16).

NRBC count is performed by WNR channel with leukocytes and basophil counts, and IG count is by WDF channel with neutrophil, lymphocyte, monocytes and eosinophil counts by fluorescence flow cytometry. These advanced clinical parameters (17) are offered as part of CBC analysis in Sysmex.

In this study, it was found that IG ratio, NRBC ratio and NRBC counts are significantly positively correlated with peripheral blood CD34+ cell counts and IG ratio, NRBC ratio, NRBC counts and the new index are significantly different between 2 groups which formed according to peripheral blood CD 34+ cell count. This new index, created using IG% and NRBC%, has the highest diagnostic accuracy in the determination time of stem cell collection. Various biochemical pathways may be evaluated together by approaches that the use of multiple markers and higher accuracy is achieved than using the markers alone as in this study.

Although it is clear that there is a close relationship between peripheral blood CD34+ cell counts and IG and NRBC levels, the sensitivity and specificity were slightly lower than expected. It was thought that this situation might be related to the rise of these premature cells after stem cell development. A higher sensitivity and specificity can be obtained if the new studies are performed by comparing the change of IG and NRBC with the peripheral blood CD34+ cell counts.

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the use of IG, NRBC and derived index to determine the optimal time of peripheral blood stem cell collection. These results should be confirmed by the large

number of patients in prospective studies, because CBC analysis is faster, more practical and cost-effective than flow cytometry analysis.

REFERENCES

1. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26:187-91.
2. Sakashita AM, Kondo AT, Yokoyama APH, et al. The impact of preapheresis white blood cell count on autologous peripheral blood stem cell collection efficiency and HSC infusion side effect rate. *J Clin Apher*. 2018;33:331-41.
3. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1045-56.
4. Steussy BW, Capper M, Krasowski MD, et al. Algorithms utilizing peripheral blood hematopoietic progenitor cell counts in lieu of some CD34+ cell counts predict successful peripheral blood stem cell collections with substantial time and cost savings. *ISBT Sci Ser*. 2016;11:153-62.
5. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *J Hematother*. 1996;5:213-26.
6. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its History. *Archives Medical Review Journal*. 2014;23:1-7.
7. Swift MN, Taketa ST, Bond VP. Efficacy of hematopoietic protective procedure in rats x-irradiated with intestine shielded. *Radiat Res*. 1956;4:186-92.
8. Jamal A, Khan MT, Parveen S, et al. Peripheral Blood Stem Cell Harvest HPC Count Is an Effective Surrogate Marker for CD34+ Cell Count in Allogeneic Stem Cell Transplant Setting. *Transl Oncol*. 2020;13:100788.
9. Gutensohn K, Magens M, Kruger W, et al. Comparison of flow cytometry vs. a hematology cell analyser-based method to guide the optimal time-point for peripheral blood stem cell apheresis. *Sang*. 2006;90:53-8.
10. Lefrere F, Zohar S, Beaudier S, et al. Evaluation of an algorithm based on peripheral blood hematopoietic progenitor cell and CD34+ cell concentrations to optimize peripheral blood progenitor cell collection by apheresis. *Transfusion*. 2007;47:1851-7.
11. Letestu R, Marzac C, Audat F, et al. Use of hematopoietic progenitor cell count on the Sysmex XE-2100 for peripheral blood stem cell harvest monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:89-96.
12. Padmanabhan A, Reich-Slotky R, Jhang JS, et al. Use of the hematopoietic progenitor cell parameter in optimizing timing of peripheral blood stem cell harvest. *Vox Sang*. 2009;97:153-9.
13. Peerschke EI, Moung C, Pessin MS, et al. Evaluation of new automated hematopoietic progenitor cell analysis in the clinical management of peripheral blood stem cell collections. *Transfusion*. 2015;55:2001-9.
14. Steussy BW, Capper M, Krasowski MD, et al. Algorithms utilizing peripheral blood hematopoietic progenitor cell counts in lieu of some CD34 + cell counts predict successful peripheral blood stem cell collections with substantial time and cost savings. *ISBT Sci Ser*. 2016;11:153-62.
15. May JE, Marques MB, Reddy VVB, et al. Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. *Cleve Clin J Med*. 2019;86:167-72.
16. Chabot-Richards DS, George TI. White blood cell counts: reference methodology. *Clin Lab Med*. 2015;35:11-24.
17. Sysmex parameters. <https://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/sysmex-parameters.html>. Accessed January 3, 2022.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 22, Date:30.03.2021).

Abstract of this study was accepted as 'publication only' at the European Hematology Association Congress in 2021 and the study was presented as an oral presentation at the 47th National Hematology Congress in Turkey in 2021.

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: E.K. and E.G. designed the research study. E.K., E.G. and H.U.T. performed the research. H.K. and I.O.A. analysed the data. E.K. and E.G. wrote the paper. H.K., H.U.T. and I.O.A. edited the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Evaluation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Cases: Clinical Features and Cardiology Findings

Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) Olgularının Klinik Özelliklerinin ve Kardiyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

¹Yalçın Kara, ¹Mahmut Can Kızıl, ²Gürkan Bozan, ²Eylem Kırıl, ³Ayşe Sülü, ³Pelin Köşger, ¹Ömer Kılıç, ³Birsan Uçar, ²Ener Çağrı Dinleyici

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Eskişehir, Turkey

²Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Intensive Care, Eskişehir, Turkey

³Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Eskişehir, Turkey

Abstract

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a disease characterized by hyperinflammation with multiple organ involvement that develops after COVID-19 infection. In this study, we aimed to assess the clinical characteristics, cardiology findings, and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) results of MIS-C cases. Thirty-one patients diagnosed with MIS-C and followed up at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine between November 2020 and June 2022 were included in the study. The clinical and epidemiological characteristics and cardiological findings of the patients were evaluated retrospectively. Fifty-five percent of the thirty-one MIS-C cases were male and the mean age was 102 (2-204) months. The most common presenting symptoms were fever, rash, conjunctivitis, and abdominal pain. The most common cardiac findings were left ventricular dysfunction, myocarditis, and coronary artery dilatation. Cardiac MRI was performed in 4 of 8 patients with severe cardiac findings, and no pathologic findings were noted. Patients who had hypotension and cardiogenic shock at the time of admission, who had high ferritin, D-dimer, and IL -6 levels on laboratory tests, and who had left ventricular dysfunction and myocarditis on echocardiography had a high rate of ICU admission. The degree of cardiovascular involvement is important in following up on the disease and determining the treatment regimen. All patients should be monitored by echocardiography and cardiac MRI for possible permanent cardiac damage. Although MIS-C can lead to serious, life-threatening cardiac manifestations, early diagnosis and appropriate treatment can prevent the risk of serious cardiac morbidity and mortality in the future.

Keywords: MIS-C, Cardiac involvement, Cardiac MRI, Echocardiography

Özet

Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C), COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen, çoklu organ tutulumuyla giden hiperinflamasyonla karakterize bir hastalık tablosudur. Bu çalışmada, MIS-C olgularının klinik özelliklerinin, kardiyolojik bulgularının ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Kasım 2020-Haziran 2022 tarihleri arasında takip edilen MIS-C tanılı 31 olgu dahil edildi. Olguların klinik, epidemiyolojik özellikleri ve kardiyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 31 olgunun 17'si (%55) erkek, 14'ü (%45) kız idi. Yaş ortalaması 102 (2-204) ay idi. En sık başvuru semptomları sırasıyla ateş, döküntü, konjunktivit ve karın ağrısıydı. En sık kardiyolojik bulgular ise; sol ventrikül disfonksiyonu, miyokardit ve koroner dilatasyondur. Ağır kardiyolojik bulguları olan 8 olgunun 4'üne kardiyak MRG yapıldı, patolojik bulgu saptanmadı. Hipotansiyon ve şok bulguları olan, laboratuvar tetkiklerinde ferritin, D-dimer, IL-6 yüksekliği olan, ekokardiyografide sol ventrikül disfonksiyonu ve miyokardit bulguları olan hastaların, yoğun bakım yatış oranları daha yüksekti. Kardiyovasküler tutulumun derecesi hastalığın takibinde ve tedavi rejiminin belirlenmesinde önemlidir. Olası kalıcı kardiyak hasar açısından tüm hastalar ekokardiyografi ve kardiyak MRG ile izlenmelidir. MIS-C ciddi, yaşamı tehdit eden kardiyak belirtilere yol açabilse de, erken tanı ve uygun tedavi gelecekte ciddi kardiyak morbidite ve mortalite riskini önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: MIS-C, Pediatrik, Ekokardiyografi, MRG

Correspondence:

Yalçın KARA
Eskişehir Osmangazi University
Faculty of Medicine, Department of
Pediatrics, Division of Pediatric
Infectious Diseases, Eskişehir, Turkey
e-mail: dryalcinkara@hotmail.com

Received 03.10.2022 Accepted 03.01.2023 Online published 05.01.2023

Kara Y, Kızıl MC, Bozan G, Kırıl E, Sülü A, Köşger P, Kılıç O, Uçar B, Dinleyici EC, Evaluation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Cases: Clinical Features and Cardiology Findings, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):236-244

Doi: 10.20515/otd.1183749

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, a newly identified member of the coronavirus family, was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 (1,2). The incidence in children is lower than in adults, and symptoms are known to be milder. Beginning in April 2020, as the incidence of COVID-19 increased in many countries, pediatric cases admitted to hospitals in Europe and the United States began to be reported with multisystem symptoms somewhat similar to Kawasaki disease and toxic shock syndrome (3-7). Subsequently, similar cases continued to be reported from around the world, and this inflammatory reaction was named multisystem inflammatory syndrome in children (MIS -C) by WHO and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and diagnostic criteria were established (8,9). Persistent fever, multiorgan involvement (cardiovascular, gastrointestinal, neurologic, pulmonary, hematologic, renal, dermatologic), elevated inflammatory markers, evidence of past or current SARS-CoV-2 infection, and lack of any other alternative diagnosis to explain the current clinical picture were defined as the main criteria of MIS-C. The differential diagnosis of diseases such as Kawasaki disease, sepsis, macrophage activation syndrome, and toxic shock syndrome should be carefully performed before making the diagnosis in all patients because they cause similar clinical manifestations (8,9). MIS -C has a wide clinical spectrum, ranging from mild symptoms to severe shock and multiorgan failure requiring admission to the intensive care unit. The most important parameter determining the prognosis and mortality and morbidity of the disease is the degree of cardiac involvement (7,10). MIS-C most commonly results in left ventricular dysfunction, coronary artery dilatation, myocarditis, and less commonly valvulitis and valvular disease (10,11). The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical, laboratory, and echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) findings of cardiac involvement in MIS-C patients.

2. Materials and Methods

MIS-C cases followed between November 2020 and June 2022 in Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases Clinic were included in the study. Thirty-one MIS-C patients with SARS-CoV-2 antibody or PCR positivity who were diagnosed with MIS-C according to WHO and CDC criteria were included in the study. Epidemiologic and clinical characteristics, COVID-19 contact history, underlying chronic disease, laboratory and radiologic findings, echocardiography findings, intensive care hospitalization (ICU), oxygen and inotrope support, treatment regimens, cardiologic findings, and 6-month follow-up cardiac MRI results were retrospectively evaluated. Patients with SARS-CoV-2 antibody or PCR positivity and clinical findings similar to MIS-C but compatible with any of the other alternative diagnoses such as sepsis, Kawasaki disease, and toxic shock syndrome were excluded. All patients were followed up with echocardiography intermittently after discharge. Cardiac magnetic resonance imaging was performed in the 6th month for the patients who received severe cardiologic findings, intensive care hospitalization, and inotropic support at the time of diagnosis. Standard echocardiographic measurements were made according to American Society of Echocardiography guidelines. Coronary artery abnormalities were classified as follows: normal < 2 , dilatation ≥ 2 to < 2.5 , aneurysm ≥ 2.5 . The study was initiated after the approval of the Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Continuous variables were expressed as median (minimum-maximum). After assessing normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test, parameters were compared between groups with the Mann-Whitney U test for continuous variables and a chi-square test for categorical variables. P

values < 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

Forty-one patients who were followed up with a preliminary diagnosis of MIS-C at Eskişehir Osmangazi University Pediatrics Clinic between November 2022 and June 2022 were included in the study. Ten patients diagnosed with sepsis, bacteremia, pyelonephritis, and Kawasaki Disease during the follow-up were excluded from the study. Of 31 cases, 17 (55%) were male and 14 (45%) were female. The mean age was 102 (range 2-204) months. Twenty-six (83%) of the patients were previously healthy, 2 had obesity, 1 had cerebral palsy, 1 had epilepsy, and 1 had autism. The most common presenting symptoms were fever, rash, conjunctivitis and abdominal pain. Sixty-one percent of cases had hypotension and 31% had a cardiogenic shock. The most common system involvement was gastrointestinal system, followed by the cardiologic, and neurologic systems. Among laboratory tests, acute phase reactants were elevated in 100%, lymphopenia in 70%, thrombocytopenia in 42%, hyponatremia in 70%, pro-BNP elevation in 90%, D-dimer elevation in 96%, ferritin elevation in 90%,

and IL -6 elevation in 33% (Table 1 and table 2). Of 16 patients with cardiac findings, 8 had left ventricular dysfunction, 7 had myocarditis and 3 had coronary dilatation. Sixty-five percent of cases were followed up in the ICU and 35% in the ward and the mean duration of hospitalization was 10.9 (range 6-30) days (Table 3). Patients who had ICU admission had significantly higher rates of hematologic involvement, hypotension, tachycardia, shock, abdominal symptoms, left ventricular dysfunction in echocardiography, and higher levels of - ferritin, D-dimer, and IL-6 (Table-2). Cardiac MRI was performed in 4 of 8 patients with serious cardiac findings at month 6, and no pathologic findings were detected (Table 4). Coronary computed tomography (CT) angiography was performed on one patient and coronary ectasia was detected. Intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered in all patients, steroids in 84%, acetylsalicylic acid (ASA) in 80%, low molecular weight heparin in 32%, antibiotic treatment in 96%, inotropic support in 48%, plasma exchange in 6.5%. 51% of patients were ventilated with masks, 10% with high-flow oxygen, and 6.5% with mechanical ventilatory support. All patients were discharged with a cure, and none of the patients died (Table 1)

Table 1. Clinical and Epidemiological Characteristics of MIS-C Cases

	n:31 (%)		n:31 (%)
Gender		Admission	
Boy	17 (55)	Intensive Care	20 (64)
Girl	14 (45)	Inpatient	11 (36)
Age (month)	102 (2-204)	Chronic Disease	6 (19)
Symptoms-Signs		Laboratory Findings	
Fever	31 (100)	COVID Lg G (+)	31 (100)
Rash	24 (77)	COVID PCR (+)	2 (6.5)
Conjunctivitis	23 (74)	APR↑	31 (100)
Abdominal Pain	21 (68)	Lymphopenia	22 (77)
Vomiting	19 (61)	Thrombocytopenia	13 (32)
Diarrhea	18 (58)	Hyponatremia	22 (70)
Confusion	14 (45)	D-dimer ↑	30 (96)
Acute Abdomen	6 (19)	Ferritin ↑	28 (90)
Tachicardia	24 (77)	Pro-BNP ↑	28 (90)
Hypotension	19 (61)	IL-6 ↑	8 (25)
Cardiogenic Shock	10 (32)		
Radiological Findings		Treatment	
Chest X-ray	31 (100)	IVIG	31 (100)
Pneumonic Consolidation	7 (23)	Steroid	26 (84)
Pulmonary Effusion	2 (6.5)	Low dose (2/mg/kg)	22 (71)
Thorax CT	10 (32)	Pulse steroid(30 mg/kg)	4 (13)
Pneumonic Consolidation	6 (19)	Acetylsalicylic acid	25 (81)
Pulmonary Effusion	4 (13)	LMWH	10 (32)
Cardiac MRI	4 (13)	Antibiotic	30 (96)

Normal	4 (13)	Inotrope	15 (48)
Coronary CT Angiography	1 (3.5)	Plasmapheresis	2 (6.5)
Coronary Ectasia	1 (3.5)		
Echocardiography	16 (55)	G.I. Involvement	23 (74)
Left Ventricular Dysfunction	8 (25)	Acute G.I. Involvement	6 (19)
Myocarditis	7 (19)	Acute Appendicitis	3 (10)
Coronary Dilatation	3 (10)	Ileus	2 (6.5)
Pericardial Effusion	2 (6.5)	Invagination	1 (3.5)
Cardiac Involvement	16 (52)	Oxygen Support	21 (68)
Neurological Involvement	14 (45)	Mask	16 (52)
Pulmonary Involvement	9 (29)	HFO	3 (10)
Hematological Involvement	5 (16)	MV	2 (6.5)
Renal Involvement	2 (6.5)		

APR: acute phase reactant, IL-6: interleukin-6, IVIG: intravenous immunoglobulin, LMWH: low molecular weight heparin, HFO: high flow oxygen, MV: mechanical ventilation

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics of Intensive Care Patients

	Intensive Care (n:20) (%)	Service (n:11) (%)	P
Gender			
Boy	11 (65)	6 (35)	0.66
Girl	9 (64)	5 (36)	
Age (month)	114 (20-204)	80 (2-150)	0.08*
Chronic Disease	4 (80)	1 (20)	0.43
Cardiac Involvement	11 (68)	5 (32)	0.44
GIS Involvement	16 (70)	7 (30)	0.28
Neurological Involvement	11 (68)	5 (32)	0.44
Pulmonary	8 (89)	1 (11)	0.07
Hematological	5 (100)	0 (0)	0.02**
Renal	2 (66)	1 (33)	0.71
Hypotension	16 (84)	3 (16)	0.006
Tachicardia	18 (75)	6 (25)	0.03
Cardiogenic Shock	10 (100)	0	0.003
Acute GIS Involvement	6 (100)	0	0.05
Leukocyte	14110 ± 8824	9760 (4800-17000)	0.08*
Lymphocyte	982 ± 555	1510 ± 1269	0.21*
Platelets	194.000 ± 119.466	204.000 ± 78.000	0.81*
CRP	183 (19-601)	130 (28-257)	0.55**
Procalcitonin	24 (0.2-100)	8.3 (0.8-43)	0.32**
Na	134 (124-142)	132 (130-135)	0.28**
Ferritin	528 (78-3245)	352 (51-784)	0.05**
D-dimer	5.6 (1.2-27)	2.8 (1.1-13)	0.04**
Pro-BNP	4876 (10-35.000)	3100 (64-15500)	0.13**
IL-6	163 (3.9-12000)	2.2 (1.6-2.9)	0.03**
Echocardiography			
LV Dysfunction	6 (75)	2 (25)	
Myocarditis	6 (85)	1 (15)	0.04*
Coronary Dilatation	0	3 (100)	
Pericardial Effusion	2 (12.5)	0	

*: Chi-square, **: Mann Whitney U

GIS: Gastrointestinal System, CRP: C-reactive Protein, BNP: Brain Natriuretic Peptide, IL-6: Interleukin-6, LV: Left Ventricular

Table 3. Clinical and Epidemiological Characteristics of Cases with Cardiac Findings

	n:16 (%)
Age (month)	113 (36-172)
Gender	
Girl	9 (56)
Boy	7 (44)
Chronic Disease	4 (25)
Admission	
Intensive Care	11 (69)

Inpatient	5 (31)
Echocardiography	
Left Ventricular Dysfunction	8 (50)
Myocarditis	7 (44)
Coronary Dilatation	3 (18)
Pericardial effusion	2 (12)
Electrocardiography	
Arrhythmia	3 (18)
Tachicardia	15 (94)
Hypotension	12 (75)
Cardiogenic Shock	5 (31)
Treatment	
IVIG	16 (100)
Steroid	13 (81)
Acetylsalicylic acid	13 (13)
LMWH	5 (31)
Plasmapheresis	2 (12.6)
Inotrope	8 (50)
Pro-BNP ↑	14 (88)
Cardiac MR	4 (25)
Normal	4 (25)
Coronary CT Angiography	1 (6)
Coronary Ectasia	1 (6)

*IL-6: interleukin-6, IVIG: intravenous immunoglobulin, LMWH: low molecular weight Heparin
CT: Computed Tomography, MR: Magnetic Resonance*

Table 4. Cardiac MRI Findings of the Cases with Severe Cardiac Findings

	Age (month)	Echocardiography	Treatment	Cardiac MRI
Case-1	144	Pericardial Effusion Pulmonary Hypertension Tricuspid Regurgitation Aortic Regurgitation Mitral Regurgitation	IVIG Pulse Steroid LMWH Acetylsalicylic Acid Plasmapheresis Inotropic	Normal
Case-2	168	Coronary Artery Dilatation Left Ventricular Dysfunction Mitral Regurgitation	IVIG Pulse Steroid LMWH Acetylsalicylic Acid Plasmapheresis Inotropic	Normal
Case-3	180	Myocarditis	IVIG Pulse Steroid LMWH Acetylsalicylic acid Plasmapheresis	Normal
Case-4	146	Coronary Artery Dilatation Left Ventricular Dysfunction	IVIG Steroid (2 mg/kg) Acetylsalicylic acid	Normal

MRI: magnetic resonance imaging, IVIG: intravenous immunoglobulin, LMWH: low molecular weight heparin

4. Discussion

The aim of this study is to evaluate the clinical and epidemiological features and especially cardiac findings of MIS-C cases. Previous studies reported that MIS-C cases were more common in males and school children aged 7.5-10 years, and most patients

were previously healthy (6,7). MIS -C patients present with a wide clinical spectrum at the time of admission. However, the most common symptoms in studies are fever, followed by gastrointestinal symptoms such as diarrhea, abdominal pain, and vomiting;

Kawasaki syndrome-like symptoms such as rash, conjunctivitis, and lymphadenopathy; and neurologic symptoms such as headache and confusion. Feldstein et al. reported that all patients had a high fever and 92% had gastrointestinal symptoms, Whittaker et al. showed that the most common symptoms at the time of admission were high fever (100%), rash (52%), abdominal pain (53%), and conjunctivitis (45%) (3,7). In our country, Yılmaz-Çiftdoğan et al. reported fever in all patients, fatigue in 81%, gastrointestinal findings in 77%, rash in 54%, conjunctivitis in 49%, respiratory symptoms in 34%, and headache in 24% (12). In our study, the most common symptoms on admission were fever, rash, conjunctivitis, and gastrointestinal symptoms such as abdominal pain and diarrhea, and fatigue. In addition, the gastrointestinal system (74%), heart (52%), neurological system (45%), pulmonary system (29%), and hematological system (16%) were most commonly affected. When MIS-C was first defined, only cases such as Kawasaki disease and toxic shock syndrome were commonly diagnosed. Over time, the diagnosis rate of MIS-C by clinicians has increased as specific diagnostic criteria have been established in all countries. Therefore, different rates of systemic involvement have been reported in different studies.

The rate of admission to the intensive care unit ranges from 30% to 80% in different studies (7,12-14). In our country, the rates of admission to the ICU were reported to be 37.6% by Yılmaz-Çiftdoğan et al, 25.9% by Kıymet et al, and 31.3% by Sözeri et al (14-16). In our study, there was a higher rate of ICU admission (64%) compared to the data of our country. In a study comparing the clinical and laboratory examinations of the patients with intensive care admission, it was demonstrated that the patients who required intensive care had more cardiac involvement, the fever lasted longer, hypotension and oxygen requirements were more frequent at the time of admission (17). Regarding laboratory findings, patients requiring intensive care were reported to have higher CRP, IL-6, troponin, ferritin, and pro-BNP levels, and lower lymphocyte and platelet counts (17). Another study found that ICU patients were older than ward patients,

respiratory findings such as dyspnea and shortness of breath on admission, gastrointestinal findings such as abdominal pain, and cardiac findings such as cardiogenic shock and left ventricular dysfunction were more common (11). Regarding laboratory findings, CRP, D-dimer, ferritin, and pro-BNP levels were reported to be higher (11). In another study conducted in our country, no association was found between gastrointestinal, cardiac, and neurological system involvement and ICU admission; however, it was found that patients with respiratory system findings and hypotension required more intensive care at the time of admission (14). Similar to previous studies, the average age of patients requiring intensive care was higher in our study, whereas hypotension, tachycardia, and cardiogenic shock were more common. No correlation was found between gastrointestinal, pulmonary, neurologic, and renal system involvement and ICU admission. However, patients with hematologic involvement such as coagulopathy and patients with left ventricular dysfunction and myocarditis required more intensive care. Laboratory findings of patients with intensive care admission had higher ferritin, D-dimer, and IL-6 levels. There are many different reports on the rate of critical care admission and the correlation between critical care admission and system involvement, which can be explained by the fact that the critical care capacity of centers varies and the criteria for ICU admission may vary from center to center. When MIS-C was first defined, most cases diagnosed were those with Kawasaki-like symptoms and predominant cardiac involvement. With the widespread use of the MIS-C diagnosis and treatment guidelines in all centers, the diagnosis has increased in patients presenting with different system findings. This may have contributed to the change in ICU admissions and cardiac involvement.

Cardiac involvement is the most common systemic involvement in MIS -C patients and plays an important role in disease prognosis and treatment plans. The rate of cardiac involvement varies from 50-95% in different studies (3,7,10,13,18-20). Valverde et al. found that 93% of the patients had cardiac

involvement and the most common cardiological findings were cardiogenic shock (40.2%), arrhythmia (35%), mitral regurgitation (38%), ventricular dysfunction (34%), pericardial effusion (27.9%) and coronary artery dilatation (24%) (10). Feldstein et al. reported that cardiac findings were present in 80% of patients, and the most common findings were hypotension/shock (48%) requiring inotropic agents, left ventricular dysfunction (38%), pericardial effusion/pericarditis (26%), arrhythmia (12%), and coronary dilation (8%) (7). In laboratory tests, the most common findings were elevated BNP (73%) and elevated troponin (50%) (7). In studies conducted in our country, Yılmaz-Çiftdoğan et al. found cardiac findings such as valvulitis, myocarditis, pericarditis, left ventricular dysfunction, and coronary artery dilatation in 75.6% of 614 MIS-C patients (12). Kavurt et al. in their study of 50 MIS-C patients, found pericardial effusion in 72%, pleural effusion in 52%, left ventricular dysfunction in 52%, mitral regurgitation in 50%, and coronary artery dilatation in 4% (21). In our study, 52% of the patients had cardiological findings, and the most common were left ventricular dysfunction, myocarditis, coronary dilatation, and pericardial effusion. In our study, cardiological findings were also less common than those reported in the literature. The most common cardiac finding was left ventricular dysfunction, which is also found in the literature, whereas coronary dilatation was less common. It has been reported that patients with hypotension, shock, and myocarditis are admitted to the ICU more frequently than patients with coronary dilatation/aneurysm (7,10,11,22,23). Laboratory tests show that pro-BNP and troponin levels are higher during ICU admission (10-11, 22-23). In our study, no difference was found between the patients with and without cardiac involvement in relation to ICU admission. However, it was found that patients with left ventricular dysfunction, myocarditis, and cardiogenic shock required more intensive care compared with patients with coronary artery dilatation, which is consistent with the literature. This can be explained by the fact that more patients

presented with hypotension and cardiogenic shock in our study and that these patients were followed up in the intensive care unit because of the need for inotropics and impaired hemodynamic parameters.

The American College of Rheumatology recommended that all patients be evaluated by echocardiography and cardiac MRI no earlier than 2-6 months after diagnosis to determine the long-term cardiac effects of MIS-C cases (24). Capone et al. performed cardiac MRI in 11 of 50 MIS-C patients 2-4 weeks after discharge and found no signs of fibrosis or myocardial edema in any of the cases (25). Dominguez et al. detected myocardial edema, pericardial effusion and left ventricular dysfunction in 12 patients who underwent cardiac MRI on the day 5 to 100 after discharge (26). On the other hand, Aslan et al. performed cardiac MRI in 31 of 34 MIS-C patients 3-6 months after discharge and reported that they detected at least one cardiac pathology in 61% of the patients, such as pericardial effusion (45.2%), right ventricular dysfunction (19.4%), and left ventricular dysfunction (16.7%) (22). Similarly, in our study, cardiac MRI was performed in only 4 of 31 patients 6 months after discharge, and no cardiac pathology was detected in 4 patients. The fact that different cardiac MRI findings have been noted in the literature can be explained by the fact that in some studies it was performed in the acute phase and the long-term continuation of the treatment process. As in our study, it has been revealed that MIS-C can be cured without permanent cardiac damage with an appropriate protocol and appropriate treatment duration depending on the degree of cardiac involvement and disease on admission.

Treatment of MIS -C patients requires a multidisciplinary approach, and the mainstay of treatment is IVIG, steroids, and anticoagulants. Valverde et al. reported in their study of 286 MIS-C patients that 78.3% of patients received IVIG, 28% systemic steroids, 74.1% acetylsalicylic acid, and 30% inotropic support (10). Yılmaz-Çiftdoğan et al. reported that 614 MIS-C patients were treated with IVIG (93%), steroids (83%), acetylsalicylic acid (66%), anticoagulants

(59%), inotropics (19%), biologic agents (6.4%), and plasma exchange (1.6%) (12). In our study, all patients were administered IVIG, 84% steroids, 81% acetylsalicylic acid, 32% low-molecular-weight heparin (LMWH), 96% empiric antibiotics, 48% inotropics, and 6% plasma exchange treatment. Although there are differences in treatment regimens from center to center, the presence of hypotension and shock findings, the degree of left ventricular dysfunction, the presence of coronary dilation for anticoagulant therapy, and blood D-dimer, ferritin, and pro-BNP levels may guide the treatment regimen. This study had several limitations, including the fact that it was retrospective with single-center data, the small number of patients, and the infrequency of cardiac MRI scans.

In conclusion, multisystemic inflammatory syndrome is an autoinflammatory disease in

children with manifestations involving multiple systems, particularly the cardiovascular system. Age, hypotension, cardiogenic shock and laboratory findings such as high ferritin, D-dimer, IL-6 levels, presence of left ventricular dysfunction and myocarditis on echocardiography are guiding factors in determining the need for intensive care. The degree of cardiovascular involvement is important in the follow-up of the disease and in determining the treatment regimen. All patients should be followed up via echocardiography and cardiac MRI for potential permanent cardiac damage. Although MIS-C can lead to serious life-threatening cardiologic manifestations, early diagnosis and appropriate treatment can prevent the risk of serious cardiologic morbidity and mortality in the future.

REFERENCES

1. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702
2. World Health Organization. Corona virüs disease 2019 (COVID-19) situation reports; 2021. [Cited: 19 May 2021] Available from URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al (2020) Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 324:259–269.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyper inflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 23: 1607–8.
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–1778.
6. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 383:347–358.
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 383:334–346.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with corona virus disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (3 August 2021, date last accessed).
9. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescent temporally related to COVID-19 (2020), WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1 <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (3 August 2021, date last accessed).
10. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21-32.
11. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:323-331.
12. Yilmaz Ciftcioglu D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr*. 2022;181:2031-2043.
13. Torres JP, Izquierdo G, Acuna M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020;100:75–81.

14. Kıymet E, Bönücüoğlu E, Şahinkaya Ş, et al. A Comparative Study of Children with MIS-C between Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit and Pediatric Ward: A One-Year Retrospective Study. *J Trop Pediatr*. 2021;8:67
15. Yılmaz Cift dogan D, Ekemen Keles Y, Karbuş A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *J Paediatr Child Health*. 2022 58:1069-1078.
16. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgrad Med*. 2021;133:994-1000.
17. Tekin ZE, Sezer M, Çelikel E, et al. Factors affecting diseases severity of multisystem inflammatory syndrome in children. *Pamukkale Medical Journal*. 2022; 15:595-602.
18. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children-united states, february 2020-July 2021. *Clin Infect Dis* 2021;ciab1007.
19. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:393-398.
20. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-57.
21. Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, Özdemiroğlu N, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol*. 2022 Feb;43(2):413-425.
22. Arslan SY, Bal ZS, Bayraktaroglu S, et al. Cardiac Assessment in Children with MIS-C: Late Magnetic Resonance Imaging Features. *Pediatr Cardiol*. 2022; 2:1-10.
23. Cetin BS, Kisaarslan AP, Tekin S, et al. Evaluation of Baseline Characteristics and Prognostic Factors in Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children: Is It Possible to Foresee the Prognosis in the First Step? *J Clin Med*. 2022;11:4615.
24. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:e13-e29.
25. Capone CA, Misra N, Ganigara M et al (2021) Six-month follow up of patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatrics* 148:e2021050973.
26. Caro-Domínguez P, Navallas M, Riaza-Martin L et al. Imaging findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Pediatr Radiol* 51:1608-1620

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 01, Date: 02.02.2021).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Design: YK, MCK, GB, EK, AS, PK, BU Data Collection or Processing: GB, EK, AS, PK, BU Analysis or Interpretation: YK, MCK, ÖK, ECD Literature Search: YK, MCK, ÖK, ECD Writing: YK, MCK, ÖK

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Meme Koruyucu Cerrahi'lerde Torakal Paravertebral ve Erektör Spina Plan Bloğunun Postoperatif Opioid Tüketimi ve Analjezi Etkinliğinin Karşılaştırılması

Effects of Paravertebral and Erector Spina Plane Block on Postoperative Opioid Consumption and Pain in Breast Conserving Surgery

¹Nükhet Sivriköz, ¹Ebru Emre Demirel, ¹Özlem Turhan, ²Dilan Büyük, ¹Zerrin Sungur

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Kars Harakani Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Departmanı, Kars, Türkiye

Özet

Meme koruyucu cerrahi (MKC) erken evre meme kanserlerinde sıklıkla uygulanır. Torakal paravertebral blok (TPVB) meme cerrahileri ağrı yönetiminde etkinliği kabul edilmiş bir yöntemdir. Son yıllarda yeni tanımlanan Erektör Spina Plan Bloğu (ESPB) güvenli, kolay ve benzer analjezik etkileri olan yöntem olarak gündeme gelmiştir. Çalışmamız MKC'lerde TPVB ve ESPB'nin opioid tüketimi ve analjezi etkinliğini karşılaştırmaktadır. Gözlemsel, prospektif olarak Grup P(TPVB)'de 43 ve Grup E(ESPB)'de 42 olmak üzere toplam 85 hasta ile tamamlandı. Bloklar ameliyat öncesinde ultrasonografi altında 20 ml %0.375 bupivakain ile T4 vertebra seviyesinden yapıldı. Birincil sonuç postoperatif 24 saat morfin tüketimi, ikincil sonuçlar postoperatif 0. ve 30. dk, 1., 4., 6., 12. ve 24. saat ağrı skorları, kurtarma analjezi gereksinimi, blok uygulama süreleri ve bulantı kusma yan etkileriydi. Morfin tüketimi Grup P'de (17,58 ± 2,29 mg) Grup E'den (18,96±2,67 mg) daha düşüktü. (p=0.012) Tüm zamanlarda istirahat ve hareket ağrı skorları benzerdi. Grup P'de iki hastada, Grup E'de beş hastada kurtarma analjezi yapıldı. (p>0.05) Blok uygulama süresi Grup P'de (78,62±10,93 sn), Grup E'ye göre (57,17±7,84 sn) daha uzundu. (p<0.001) Grup P'de beş hastada (%11.6) Grup E'de ise yedi (%16.7) hastada bulantı görüldü. (p>0.05) MKC'lerde TPVB ve ESPB benzer analjezik etkinlik sağlamıştır. Ancak ESPB daha kolay uygulanabilir olmasıyla iyi bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, Sinir bloğu, Göğüs kafesi duvarı

Abstract

Breast conserving surgery (BCS) is frequently performed in early stage breast cancers. Thoracic paravertebral block (TPVB) is an accepted method in the pain management of breast surgery. In recent years, newly defined ESPB has come to the fore as a safe, easy method with similar analgesic effects. Our study is to compare opioid consumption and analgesia effectiveness of TPVB and ESPB in BCS. The observational prospective study was completed with a total of 85 patients, 43 in Group P(TPVB) and 42 in Group E(ESPB). Blocks were applied at the T4 level with 20 ml of 0.375% bupivacaine under ultrasonography preoperatively. The primary outcome was morphine consumption at postoperative 24 hours, secondary outcomes were postoperative pain scores at 0 and 30 minutes, 1, 4, 6, 12 and 24 hours, need for rescue analgesia, block application times, and nausea-vomiting side effects. Morphine consumption was lower in Group P (17.58±2.29 mg) than in Group E (18.96±2.67 mg). (p=0.012) Pain scores at rest and at movement were similar at all times. Rescue analgesia was performed in two patients in Group P and in five patients in Group E. (p>0.05) Block application time was longer in Group P (78.62±10.93 seconds) than Group E (57.17±7.84 seconds). (p<0.001) Nausea was observed in five (11.6%) patients in Group P and in seven (16.7%) patients in Group E. (p>0.05) TPVB and ESPB provided similar analgesic efficacy in BCS. However, ESPB is a good alternative as it is easier to implement.

Keywords: Pain, Nerve Block, Thoracic wall,

Correspondence:

Nükhet SİVRİKOZ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-mail: nsivrikoz@yahoo.com

Received 12.12.2022 Accepted 29.12.2022 Online published 05.01.2023

1. Giriş

Meme kanseri dünyada görülme sıklığı olarak tüm nüfus içerisinde ikinci sıradadır. Kadın cinsiyet arasında ise en sık görülen kanser olarak kanser ilişkili ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Bu nedenle meme cerrahileri siktir ve geniş bir yelpazede farklı cerrahiler yapılmaktadır (2). Erken evre malignitelerinde ise meme koruyucu cerrahi (MKC) yaygın bir uygulamadır (3). Genel olarak, tümör saptanan alanın cerrahi sağlam sınır oluşturacak şekilde çıkartılarak memenin kalan bölümünün korunması olarak tanımlanmaktadır. Daha iyi estetik sonuçlar ve yaşam kalitesinde sağladığı avantajlar nedeniyle sık tercih edilir (4,5). Bu cerrahi diğer malignite cerrahilerine göre daha az invazif olmasına rağmen, postoperatif ağrı ciddi komplikasyonlarından biridir.

Meme dokusunun kompleks innervasyonu, cerrahi çeşitlilik ve ağrı tedavisindeki farklılıklar, akut ve uzun dönemde anlamlı sıklığa ulaşan kronik ağrı için risk oluşturmaktadır. Multimodal analjezi rejyonel bloklar ile birlikte hem etkin ağrı kontrolü hem de daha az opioid gereksinimi ile yaygın olarak kullanılır. Geleneksel olarak TPVB'nin meme cerrahilerinde postoperatif akut ağrı kontrolünde etkinliği kabul edilmiştir (6,7). Buna rağmen daha deneyimli klinisyenler tarafından yapılması önerilir (8). Son yıllarda Erector Spina Plan Bloğu (ESPB) güvenli ve etkin bir yöntem olarak gündeme gelmiştir (9). Ancak farklı meme cerrahilerinde etkin ve güvenli ağrı kontrolü için "ideal" rejyonel yöntem konusunda fikir birliği henüz oluşmamıştır.

Çalışmamızda MKC'lerde multimodal analjezinin bir parçası olarak TPVB ve ESPB'yi karşılaştırmayı amaçladık. Birincil amacımız MKC ve sentinel lenf nodu biopsisi yapılan hastalarda TPVB ve ESPB'nin postoperatif morfin tüketimine etkisi, ikincil sonuçlarımız vizüel analog ağrı skorları (VAS), postoperatif bulantı kusma (POBK) sıklığı ve blok uygulama sürelerini karşılaştırmaktır.

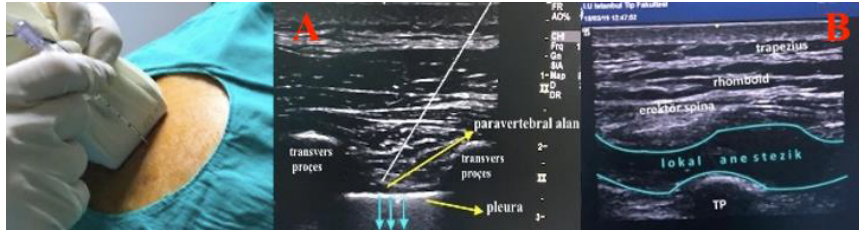
2. Materyal ve Metot

Bu çalışma Ekim 2020-Mart 2022 tarihleri arasında genel anestezi altında meme

koruyucu cerrahi ve lenf nodu biopsisi geçiren hastalarda gözlemsel prospektif olarak tasarlandı. Yerel etik kurul onayı sonrası (2020/966) başlanan çalışmaya 18-75 yaş arası, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru I-III ve onamı olan hastalar dâhil edildi. Kooperasyon sorunu, lokal anestezi hipersensitivitesi, kronik analjezik kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ) 35kg/m^2 'den büyük, bilinen diyabet tanısı ve blok uygulamaları için kontrendikasyonu (kanama-pıhtılaşma bozukluğu, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon gibi) olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Torakal paravertebral blok uygulanan hastalar Grup P, erektör spina plan bloğu uygulanan hastalar Grup E olarak tanımlandı.

Standart monitörizasyon (EKG, noninvaziv kan basıncı ve satürasyon) sonrası midazolam (2 mg) ve fentanil (50 µg) ile blok uygulamaları öncesi sedasyon sağlandı. Her iki blok, deneyimli iki klinisyen tarafından yapıldı (NS, ÖT). Kılavuz noktaları olarak C7 ve T7 kullanılarak T4 vertebra spinöz çıkıntısı işaretlendi. Her iki blok ultrasonografi (USG) kılavuzluğunda T4 vertebra seviyesinden, lineer prob (5 MHz; GE Healthcare, USA) kullanılarak longitudinal out-of plane tekniği ve 22 gauge, 50 mm yalıtımlı periferik blok iğnesi (Stimuplex A; B Braun, Germany) ile yapıldı. Orta hattan 2-3 cm lateralde transvers proses (TP) üzerindeki erektör spina kasları ve plevranın hiperekoik görüntüsü elde edildi. İğne giriş yerine 2 ml %2 lidokain enjeksiyonu yapıldı.

Torakal paravertebral blok için; T4-T5 arası süperior kostotransvers ligament geçildi ve 1-2 ml %0.9 NaCl ile paravertebral boşluğa ulaşıldığı doğrulandı. Negatif aspirasyon sonrası 20 ml %0.375 bupivakain verildi. Plevranın aşağı yer değiştirmesi başarılı blok olarak kabul edildi. ESPB için; erektör spina kasının derin fasyası ile TP arası 1-2 ml %0.9 NaCl hidrodiseksiyonu ile doğrulanarak, negatif aspirasyon sonrası 20 ml %0.375 bupivakain verildi. Erektör spina kası ile TP arasında LA yayılımı başarılı blok kabul edildi. Her iki blok uygulamasında iğnenin cilde girişi ile ciltten ayrılması arasında geçen süre kayıt altına alındı (Şekil 1).



Şekil 1. Out-off plane teknikle USG kılavuzluğunda torakal paravertebral (A) ve erektör spina plan blok (B) uygulaması

Tüm hastalar 0.03 mg/kg midazolam, 2 µg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile indüksiyon sonrası orotrakeal entübe edildi. Anestezi idame %40 O₂ ve %60 N₂O karışımında sevofluran ile sağlandı. Cilt insizyonundan önce 1 gr parasetamol ve 20 mg tenoksikam verildi. Operasyon bitiminde bulantı kusma profilaksisi için 4 mg ondansetron ve 4 mg deksametazon uygulandı.

Hastalar 0.05 mg/kg yükleme, 0.01 mg/kg/saat bazal infüzyon, 1 mg bolus, 20 dk kilit süresi olacak şekilde morfin ile hazırlanan hasta kontrollü analjezi (HKA) ve sekiz saatte bir 1 gr parasetamol verilerek 24 saat süresince takip edildi. Postoperatif 0.ve 30. dk ile 1., 4., 6., 12., 24. saatlerde istirahat ve hareket (kolun 45° ve üzeri abduksiyonu sonrası) ağrıları VAS (VAS; 0=ağrı yok, 10=deneyimlenen en şiddetli ağrı) kullanılarak sorgulandı. Sedasyon düzeyleri Ramsey Sedasyon Skalası ile değerlendirildi. Ağrı skoru ≥4 olduğunda 1 mg/kg tramadol ile kurtarma analjezisi uygulandı. Postoperatif bulantı üç nokta kategorik skala (0=yok veya hafif, 1=orta şiddet ve/veya kusma, 2=şiddetli ve/veya kusma) ile değerlendirildi. Bulantı skalası 1 ve kusması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalarda HKA sonlandırılarak ek 4 mg ondansetron uygulandı. Devam etmesi halinde 10 mg metoklopramid verildi.

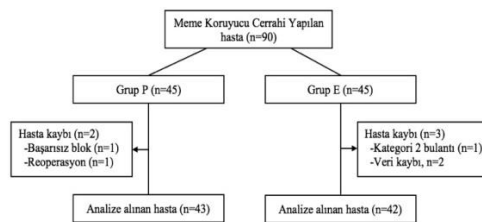
İstatistiksel Analiz

Yaptığımız 10'ar hastalık pilot çalışmamızda postoperatif 24 saatlik morfin tüketimi ESPB uygulanan hastalarda 19.13±3.02 iken TPVB uygulanan hastalarda 17.52±2.12 olarak bulundu. Yapılan analizde α:0.05, β:0.8 olduğunda, örneklem büyüklüğü her bir grup için 41 hasta olarak hesaplandı. Olası kayıplar göz önüne alınarak çalışmaya 90 hasta alındı.

Kolmogorov Simirnov testi ile verilerin dağılımına bakıldı. Normal dağılım gösteren nicel veriler Student-t test, normal dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney-U testi ile analiz edilerek ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) ile ifade edildi. Nitel veriler Fischer'in kesin testi kullanılarak analiz edildi ve sayı olarak ifade edildi. Analizde SPSS(Statistical Package of Social Science) programının 15. sürümü kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya 90 hasta dahil edildi. Beş hasta (Grup P'de başarısız blok kabul edilen bir hasta ve hematoma nedeniyle yeniden opere edilen bir hasta olmak üzere toplam iki hasta, Grup E'de kategori 2 bulantı olan bir hasta ve veri kaybı olan iki hasta olmak üzere toplam üç hasta) çalışma dışı bırakılarak 85 hasta istatistiksel analize alındı. (Şekil 2)



Şekil 2. Çalışma akış şeması

Gruplar demografik ve perioperatif veriler açısından benzerdi. (Tablo 1)

Tablo 1. Demografik ve perioperatif veriler

	Grup P	Grup E	p değeri
Yaş (yıl)	52,90 ± 8,91	52,35±10,23	0,798
Boy (cm)	161,50 ± 4,71	159,87±5,33	0,153
Kilo (kg)	66,90±7,85	68,53±9,12	0,396
VKİ (kg/m ²)	25,72±3,49	26,81±2,72	0,124
Anestezi süresi (dk)	87,12±7,99	88,92±14,19	0,487
Cerrahi süre (dk)	72,25±8,55	74,75±15,23	0,368
ASA I/II/III	13/23/7	17/20/5	0,756

(ASA; American Society of Anesthesiologists sınıflaması, Grup E; Erektör spina plan bloğu uygulanan hastalar, Grup P; Torakal paravertebral blok uygulanan hastalar, VKİ; vücut kitle indeksi)

Grup P'de 17,58 ± 2,29 mg ve Grup E'de 18,96 ± 2,67 mg olan postoperatif ilk 24 saat morfin tüketimi Grup P'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. (p=0.012) İstirahat ve hareket VAS değerleri, tüm değerlendirme zamanlarında gruplar arasında benzerdi (Tablo 2). Grup P de 0. dk'da iki hastada,

Grup E'de 0. dk'da üç hasta, 1. saatte bir hasta, 4. saatte bir hasta olmak üzere toplam beş hastada VAS ≥ 4 bulunarak kurtarma analjezisi uygulandı. Gruplar arasında kurtarma analjezi ihtiyacı olan hasta sayısı arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,43).

Tablo 2. Postoperatif ilk 24 saat istirahat ve hareket VAS değerleri (Grup E; erektör spina plan bloğu uygulanan hastalar, Grup P; torakal paravertebral blok uygulanan hastalar, VAS; vizüel analog skala)

		Grup P	Grup E	p değeri
0. dk	istirahat	2 (0-4)	3 (0-5)	0,093
	hareket	4 (3-5)	4 (0-6)	0,137
30. dk	istirahat	2 (1-3)	2 (0-4)	0,141
	hareket	3 (2-4)	4 (0-5)	0,113
1. saat	istirahat	2 (0-3)	2 (0-4)	0,281
	hareket	3 (1-4)	3 (0-4)	0,082
4. saat	istirahat	0 (0-2)	1 (0-4)	0,140
	hareket	2 (0-3)	2 (0-3)	0,085
6. saat	istirahat	0 (0-2)	0 (0-2)	0,07
	hareket	0 (0-3)	0 (0-3)	0,07
12. saat	istirahat	0 (0-0)	0 (0-2)	0,155
	hareket	0 (0-2)	0 (0-2)	0,723
24. saat	istirahat	0 (0-0)	0 (0-1)	0,155
	hareket	0 (0-1)	0 (0-1)	0,238

Blok uygulama süresi Grup P'de (78,62 ± 10,93 sn) Grup E'ye (57,17 ± 7,84 sn), göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun bulundu. (p<0.001) Grup P'de beş hastada (%11.6) kategori 0 bulantı, Grup E'de ise altı hastada

(%14.3) kategori 0, bir hastada (%2.4) kategori 1 olmak üzere toplam yedi hastada (%16.7) bulantı görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arası POBK görülme sıklığı benzerdi (p>0.05) Her iki grupta perioperatif

hemodinamik parametrelerin takibinde ek ilaç gereksinimi olmadı. Blok uygulamalarında her iki grupta komplikasyon gözlenmedi.

4. Tartışma

Meme koruyucu cerrahilerde TPVB uygulaması ESPB ile karşılaştırıldığında daha az morfin tüketimi (1.38 mg) ile sonuçlanırken, postoperatif ilk 24 saat ağrı skorları ve bulantı kusma yan etkisi benzer bulundu. Başarılı blok uygulama süresi ESPB’de daha kısaydı. Bu çalışma MKC ve sentinel lenf nodu biopsisi olgularında TPVB ve ESPB’yi analjezik etkinlik ve uygulama süresi açısından karşılaştıran ilk yayındır.

MKC sınırlı doku hasarı nedeniyle erken evre meme tümörleri için sıklıkla uygulanmaktadır. Persistan ağrı insidanslarının majör meme cerrahilerine benzer bulunması, MKC’ler içinde akut ağrı yönetiminin önemini vurgulaması açısından dikkate değerdir (10). Meme tümörlerinin toplumdaki yaygınlığı ve hasta yaşı göz önüne alındığında akut dönemdeki ağrı kontrolünün değeri daha iyi anlaşılabilir.

Literatür araştırmamızda, sadece MKC’lerde TPVB ve ESPB’yi karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Geniş spektrumlu meme cerrahilerini içeren bir meta-analizde, her iki blok sonrası postoperatif ağrı skorlarının 24 saatlik izlemde farklı olmadığı görülmüştür (9). Preoperatif olarak uygulanan bloklar erken dönemden itibaren etkin analjezi sağlamıştır. Meta-analize alınan 11 çalışma blok uygulama seviyesi (T4 veya T5) ve lokal anestetik konsantrasyonu (%0.25 bupivakain) olarak oldukça homojen gözükmektedir. Çalışmalara özel olarak bakıldığında, meme cerrahisinde (onkolojik ve kozmetik operasyonlar) ESPB ve TPVB benzer ağrı skorları sağlamış, ancak derlenme odasında ESPB grubunda eşdeğer morfin miktarı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (11). Erken dönemde gözlenen bu farkın oluşmasında TPVB’nin iki seviye, ESPB’nin tek seviyeden yapılmasının rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, bu araştırma bizim çalışmamızla benzer şekilde sınırlı mastektomi yapılan hastaların anlamlı oranda dahil edildiği bir yayındır. Majör mastektomilerde analjezi çalışmalarına

bakıldığında bu iki bloğun karşılaştırılmasına rastlanmaktadır (12-15). Teknik olarak diğerlerinden farklı olan Aoyama ve ark.’nın yaptığı çalışmada iki seviye TPVB ile tek seviye ESPB, 24 saat içinde benzer postoperatif opioid (fentanil) tüketimi ile eşdeğer etki göstermiştir (14). Blokların tek seviyeden yapıldığı diğer radikal mastektomi çalışmalarında da, intraoperatif ve 24 saatlik opioid gereksinimleri açısından fark saptanmamıştır (13,15). Gürkan ve ark. karma meme cerrahisinde kontrol grubuyla birlikte değerlendirildiğinde hem TPVB hem de ESPB’nin sistemik analjeziden üstün olduğunu, ancak iki blok arasında analjezik etkinlik açısından fark olmadığını bildirmiştir (12). Bizim çalışmamızda erken dönemden itibaren benzer ağrı skorlarına karşılık, 24 saatlik morfin gereksiniminde fark gözlenmiştir. Çalışmamız meme cerrahisinde TPVB ile ESPB karşılaştırmasında opioid gereksinimi açısından anlamlı fark gösteren iki yayından biridir. Diğer çalışmada eşdeğer morfin doz farkı 0.5 mg düzeyinde olmuş ve bu fark derlenme odasındaki takiplerde gözlenmiştir (11). Çalışmamızda ise doz farkı 24 saat için 1.4 mg civarındadır ve ağrı skorları göz önüne alındığında erken dönemdeki gereksinimin daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz.

Blok seçiminde etkinlik dışında rol oynayan faktörlerden biri de uygulama kolaylığıdır. Bu bağlamda süreler karşılaştırıldığında ESPB, TPVB’ye göre daha hızlı yapılabilir. İki farklı çalışmada ESPB’nin yaklaşık iki dk daha kısa zamanda yapıldığı gösterilmiştir (11,14). Klinik olarak bu zaman farkı ihmal edilebilir gibi durmakla birlikte, kolaylığı göstermesi açısından dikkate değer olduğunu düşünüyoruz. Bu konuda ESPB’nin üstünlüğünü daha açık bir şekilde ortaya koyan çalışmada, uygulayıcı deneyimi ve başarı oranı birlikte değerlendirilmiştir (16). Tecrübeli eğitici gözetiminde kıdemli anestezi asistanları ESPB’yi %100 başarı ve 4.39 dk’da gerçekleştirirken, TPVB’de başarı oranı %78 ve blok süresi yaklaşık sekiz dk olmuştur. Araştırmacılar uygulama süresindeki anlamlı farkla birlikte, öğrenme eğrisinde ESPB için zamansal açıdan istikrarlı bir azalma olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ESPB

uygulama süresi (57.17 sn), TPVB'den (78.62 sn) daha kısa bulunmuştur. Diğer çalışmalara göre sürelerimizin daha kısa olmasında deneyimli uygulayıcı olması ve out-off plane tekniğinin kullanılmasının rol oynadığı kanısındayız. Bu teknik, iğnenin ultrasonda görüntülenememesi ve dikkatli iğne kullanım gerektirmesi nedeniyle deneyimli kişilerce tercih edilir. Ancak iğnenin daha kısa mesafe ilerletilerek hedef alana ulaşması uygulama süresini kısaltmaktadır (17).

Rejyonal yöntemin güvenilirliği postoperatif analjezi planlamasında en önemli kriterlerin başında gelmektedir. Paravertebral ve erektör spina blokları kanama, hipotansiyon, damar içi enjeksiyon ve pnömotoraks gibi komplikasyonlara yol açabilir. Çalışmalarda TPVB'de geniş yelpazede görülen pnömotoraks oranları, ultrasonografinin yaygın kullanımı ile azalmıştır (18). Meme cerrahilerinde yapılan meta analizlerde pnömotoraks oranı % 0.3- 0.5 bulunmuştur (19, 20). ESPB'de hedef alanın plevraya rölatif uzaklığına bağlı olarak blok ilişkili pnömotoraks bildirilmemiştir. Çalışmamızda hiçbir hastada bloka bağlı komplikasyon gözlenmedi. Bu durum komplikasyon sıklığına göre örneklemimizin düşük olmasıyla açıklanabilmektedir.

Bulantı ve kusma cerrahi sonrası sık gözlenen klinik şikâyetlerdir. Rejyonal analjezi yöntemi kullanılan onkolojik meme cerrahilerinin

analizinde POBK görülme olasılığı (odds ratio) %6.41 bulunmuştur (19). Çalışmamızda POBK oranlarına bakıldığında TPVB ve ESPB yapılan hastalarda, yapılan metaanaliz ve çalışmalarla uyumlu olarak fark bulunmadı (8, 12, 21). Bu sonuç gruplar arasında klinik olarak anlamlı olmayan morfin tüketim miktarlarına bağlanabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlki, dermatomal yayılım değerlendirmesinin yapılmamış olmasıdır. Dermatomal analiz ile iki bloğun etki alanları daha iyi anlaşılabilir. Meme cerrahisi gibi geniş yelpazedeki girişimler için daha net sınırlar çizilebilirdi. Ancak çalışmanın birincil amacı blok etkinliğini opioid tüketimi üzerinden karşılaştırmaktır. İkinci kısıtlılık, morfin tüketiminin 24 saatlik bakılması ve önceki zaman dilimlerinde değerlendirilmemiş olmasıdır. Ağrı şiddeti ile opioid tüketimi ilişkisinin daha net belirlenmesine yardımcı olabilirdi. Son olarak etkin analjezik etkinlik olarak ağrı değerlerinin uzun dönem değerlendirmesinin yapılmamış olmasıdır. Bu konuda yeni ve geniş ölçekli çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak meme koruyucu cerrahi için ESPB ve TVPB benzer analjezik etkinlik sağlamıştır; ancak ESPB daha kolay uygulanabilirlik anlamında güvenli bir seçenek gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sungu H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021;149:778-89.
3. Piper M, Peled AW, Sbitany H. Oncoplastic breast surgery: current strategies. *Gland Surg.* 2015;4:154-63.
4. Weber WP, Soysal SD, Fulco I, et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1236-43.
5. Zehra S, Doyle F, Barry M, et al. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2020;27:534-66.
6. Cali Cassi L, Biffoli F, Francesconi D, et al. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21:1341-5.
7. Terkawi AS, Tsang S, Sessler DI, et al. Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2015;18:E757-80.
8. Xiong C, Han C, Zhao D, et al. Postoperative analgesic effects of paravertebral block versus erector spinae plane block for thoracic and breast surgery: A meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0256611.
9. Weng WT, Wang CJ, Li CY, et al. Erector Spinae Plane Block Similar to Paravertebral Block for Perioperative Pain Control in Breast Surgery: A Meta-Analysis Study. *Pain Physician.* 2021;24:203-13.
10. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, et al. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med.* 2009;10:708-15.

11. Swisher MW, Wallace AM, Sztain JF, et al. Erector spinae plane versus paravertebral nerve blocks for postoperative analgesia after breast surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45:260-66.
12. Gürkan Y, Aksu C, Kuş A, et al. Erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for breast surgery compared to IV-morphine: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2020;59:84-8.
13. El Ghamry MR, Amer AF. Role of erector spinae plane block versus paravertebral block in pain control after modified radical mastectomy. A prospective randomised trial. *Indian J Anaesth.* 2019;63:1008-14.
14. Aoyama Y, Sakura S, Tsuchiya R, et al. Erector Spinae Plane Block and Paravertebral Block for Breast Surgery: A Retrospective Propensity-Matched Noninferiority Trial. *J Pain Res.* 2020;13:2367-76.
15. Agarwal S, Bharati SJ, Bhatnagar S, et al. The comparison of the efficacy of ultrasound-guided paravertebral block versus erector spinae plane block for postoperative analgesia in modified radical mastectomy: A randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth.* 2021;15:137-43.
16. Moustafa MA, Alabd AS, Ahmed AMM, et al. Erector spinae versus paravertebral plane blocks in modified radical mastectomy: Randomised comparative study of the technique success rate among novice anaesthesiologists. *Indian J Anaesth.* 2020;64:49-54.
17. Krediet AC, Moayeri N, van Geffen GJ, et al. Different Approaches to Ultrasound-guided Thoracic Paravertebral Block: An Illustrated Review. *Anesthesiology.* 2015;123:459-74.
18. Neal JM. Ultrasound-Guided Regional Anesthesia and Patient Safety: Update of an Evidence-Based Analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41:195-204.
19. Singh NP, Makkar JK, Kubera A, et al. Efficacy of regional anesthesia techniques for postoperative analgesia in patients undergoing major oncologic breast surgeries: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2022;69:527-49.
20. Niesen AD, Jacob AK, Law LA, et al. Complication rate of ultrasound-guided paravertebral block for breast surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45:813-17.
21. Elewa AM, Faisal M, Sjöberg F, et al. Comparison between erector spinae plane block and paravertebral block regarding postoperative analgesic consumption following breast surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22:189.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 22, Tarih: 18.09.2020).

Onam: Yazarlar çalışma için olgulardan imzalı onam aldıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: N.S, Tasarım: N.S, Z.S., Veri Toplama: N.S, Ö.T, D.B Veri İşleme: N.S, E.E.D, Analiz/Yorum: N.S, Z.S, Ö.T Literatür taranması: N.S, Z.S, E.E.D Yazma: N.S, Z.S

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

HPV Testi Pozitif, Servikal Sitolojisi Negatif Hastaların Kolposkopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Colposcopy Results of HPV Test Positive and Cervical Cytology Negative Patients

Fatma Nurgül Taşgöz, Nergis Kender Ertürk, Mehmet Özkanlı, Anıl Ertürk

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

Özet

Servikal sitolojisi malignite açısından negatif, HPV (Human papillomaVirus) DNA taraması pozitif olan hastalarda tek başına HPV pozitifliğinin preinvaziv/invaziv hastalığı tanımlayabilmedeki yerini araştırmaktır. Ulusal Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) tarafından 30-65 yaş arasında primer HPV testi ile taranıp refleks sitoloji uygulanan ve Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında kolposkopik değerlendirme yapılan hastalar retrospektif tarandı. Servikal sitolojisi negatif, HPV pozitif olan 234 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar HPV sonuçlarına göre 4 gruba ayrıldı; HPV 16 ve/veya 18 pozitifler, HPV 16/18 ile birlikte diğer yüksek riskli HPV pozitifler, sadece diğer yüksek riskli HPV pozitifler, düşük riskli HPV pozitifler. Gruplar demografik veriler, kolposkopik sonuçlar açısından karşılaştırıldı. 234 hastanın medyan yaşı 44(38-52), paritesi 2(2-3) idi. Hastaların 82'si (%35) postmenopozal iken, 152 (%65) tanesi premenopozaldi. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, menopozal durum, sigara kullanımı, kolposkopik muayenede anormal bulguların bulunma oranı, uygulanan biyopsi adedi açısından fark izlenmedi. HPV sıklık sırası HPV16 (%29,6), HPV31 (%17,5), HPV52 (%9,8), HPV51(%9,4) ve HPV18 (%8,1) idi. Kolposkopik biyopsi histopatolojik sonuçlarına göre, HPV 16 ve/veya 18 pozitifliğinde prekanseröz lezyon (CIN 2-3) görülme oranı diğer gruplara göre yüksekti (p=0,007). Endoservikal küretaj (ESK) histopatoloji sonuçlarına göre 2 hastada invaziv kanser varlığı saptandı. Sitoloji normal olan hastalarda HPV DNA pozitifliği endikasyonu ile yapılan kolposkopik biyopsilerde yüksek dereceli servikal displazi ve kanser görülebilmektedir. Yüksek onkojenik HPV alt tiplerinin (HPV 16- 18) direkt kolposkopiye yönlendirilmesi gerekmektedir. Aşılama programlarının yaygınlaşması ile HPV 31 gibi diğer yüksek riskli alt tipler ilerleyen yıllarda klinik önem kazanabilir.

Anahtar Kelimeler: HPV, Servikal sitoloji, Kolposkopi, Yüksek riskli HPV

Abstract

To investigate the role of HPV(Human papillomaVirus) positivity alone in defining preinvasive/invasive disease in patients with negative cervical cytology for malignancy and positive HPV DNA screening. Patients aged 30-65 years, who were screened with primary HPV test and reflex cytology by the National Cancer Early Diagnosis, Screening and Education Center (KETEM), and who underwent colposcopic evaluation between July 2021 and March 2022, were retrospectively screened. 234 patients with negative cervical cytology and positive HPV were included in the study. The patients were divided into 4 groups according to HPV results; HPV 16 and/or 18, HPV 16/18 together with other high-risk HPV, only other high-risk HPV, low-risk HPV. Groups were compared in terms of demographic data and colposcopic results. The median age was 44(38-52). While 82(35%) of the patients were postmenopausal, 152(65%) were premenopausal. There was no difference between the groups in terms of age, body mass index, gravida, parity, menopausal status, smoking, the rate of abnormal findings in colposcopic examination, and the number of biopsies performed. The frequencies of HPV types were HPV16 (29.6%), HPV31 (17.5%), HPV52 (9.8%), HPV51 (9.4%) and HPV18 (8.1%). According to colposcopic biopsies, the rate of precancerous lesion in HPV 16 and/or 18 positivity was higher than other groups(p=0.007). According to endocervical curettage, invasive cancer was detected in two patients. High-risk oncogenic HPV subtypes (HPV 16-18) should be referred to colposcopy. With the spread of vaccination programs, other high-risk subtypes such as HPV type 31 may gain clinical importance in the upcoming years.

Keywords: HPV; Cervical cytology; Colposcopy; High risk HPV

Correspondence:
Nergis KENDER ERTÜRK
Bursa Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Bursa
e-mail: nergiskender@gmail.com

Received 12.12.2022 Accepted 03.01.2023 Online published 04.01.2023

Tasgoz FN, Kender Erturk N, Özkanlı M, Erturk A. Evaluation of Colposcopy Results of HPV Test Positive and Cervical Cytology Negative Patients, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):252-258 Doi: 10.20515/otd.1124474

1. Giriş

Human Papilloma Virus DNA (HPV-DNA)'nın serviks kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış olup hastaların %99.9 da HPV DNA varlığı gösterilmiştir(1). HPV bulaşı sonrası serviks kanseri gelişimi yaklaşık 5-10 yıl sürmektedir, bu zaman aralığı persistan HPV enfeksiyonlarının ve prekanseröz lezyonların tespiti için bir fırsattır (2). Serviks kanseri insidansı, HPV ile ilişkisinin gösterilmiş olması, virusla bulaştan kanser oluşumuna kadar geçen sürenin uzun olması ve tarama programlarının yaygınlaşması ile önemli ölçüde azalmıştır. Serviks kanseri tüm dünyada etkin aşılama programlarının uygulanması ile eradike edilebilir kanserler arasında yer almaktadır. Servikal taramanın amacı, servikal lezyonların tanımlamak ve gerektiğinde hastayı kolposkopi muayenesine yönlendirip erken prekanseröz lezyonların teşhisini sağlayabilmektir. Servikal sitolojinin spesifitesi yüksek olsa da sensitivitesi düşüktür (3). Tek başına servikal sitoloji ile tarama yapıldığında sensitivite %50'den düşüktür, bunun yanında servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve invaziv kanseri atlama ihtimali de %35'ten yüksektir(4). Servikal sitoloji, HPV DNA taraması ve gerekli olması halinde kolposkopi eşliğinde biyopsi erken evre lezyonların belirlenmesinde ideal ve etkili yaklaşımlar olarak tanımlanabilir.

Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP) ve Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) serviks kanseri taraması için 30 yaşından önce üç yılda bir smear taraması yapılmasını, 30 yaşın üstünde beş yılda bir smear ile birlikte HPV-DNA testi (kotest) yapılmasını önermektedir (5). Primer HPV taraması ise son yıllarda giderek artan bir yaklaşım haline gelmeye başlamıştır; sonuç bazı değerlendirmeden ziyade risk bazı değerlendirmenin ön plana çıktığı 2019 ASCCP kılavuzunda HPV tabanlı testlerin, risk tahmininde temel prensip olduğu belirtilmiştir (6). Ülkemizde de 2014 yılında Kanser Daire Başkanlığı tarafından Ulusal Serviks Kanser Tarama Programı ile 30 ile 65 yaş arası kadınlarda servikal tarama primer HPV testi ile yapılmaya başlanılmıştır. HPV pozitif testler için genotipten bağımsız olarak refleks servikal sitoloji uygulanmaktadır. Primer HPV tarama testleri sonucunda HPV

16 veya HPV 18 pozitif olan hastalara sitoloji sonucundan bağımsız olarak kolposkopi önerilmektedir (7). Diğer yüksek riskli HPV pozitif hastalarda ise sitoloji anormalse kolposkopi, sitoloji normale 1 yıl sonra kotest önerilmektedir (8).

Son ASCCP kılavuzunda; hasta yönetimi test sonucundan bağımsız olarak hastanın CIN3 ve üzeri lezyon riskine dayanır. Sitolojisi malignite negatif ve HPV pozitif (yüksek riskli HPV tipleri- 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68) olan hastalarda mevcut durumda CIN 3 ve üzeri lezyon riski %2,1 olarak bildirilmiş ve önerilen yaklaşım 1-yıl takip ve sonrasında kontrol olmuştur (6,9).

Çalışmamızda servikal sitoloji sonucu malignite negatif, HPV DNA testi pozitif olan hastaların kolposkopi sonuçlarını değerlendirmeyi ve tek başına HPV pozitifliğinin preinvaziv/invaziv hastalığı tanımlayıp hastayı kolposkopiye refere edebilmedeki yerini araştırmayı amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Ulusal Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) tarafından 30-65 yaş arasında primer HPV testi ile taranan ve refleks sitoloji uygulanarak bir eğitim ve araştırma hastanesine yönlendirilen ve Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında kolposkopik değerlendirme, biyopsi ve endoservikal kürtaj (ESK) uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 2001 Bethesda Sistemine göre servikal sitoloji sonuçları intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olarak raporlanan ve HPV'nin herhangi bir alt tipi pozitif olan, aşısız 234 kadın çalışmaya dahil edildi. Yüksek riskli HPVler Tip 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 veya 68 pozitif olanlar; düşük riskli HPVler; genotipleme bu tiplerin dışında kalanlar veya genotiplendirme yapılmaksızın direkt düşük riskli olarak rapor edilenler şeklinde tanımlandı. Yerel etik kurul onayı alındı (2011-KAEK-25 2022 5/02), Helsinki bildirgesi esas alınarak hazırlandı.

Daha önce serviks kanseri veya preinvaziv lezyon nedeniyle servikal eksizyon,

histerektomi, radyoterapi veya kemoterapi hikayesi olanlar, HPV aşısı olanlar, bilinen başka bir kanser hikayesi olanlar, tıbbi kayıtlarına tam erişilemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Tamamı aşılanmamış olan hastaların yaşları, obstetrik öyküleri ve menopozal durumları kaydedildi. HPV-DNA testi Ulusal HPV Laboratuvarı'nda Hibrid Capture 2 testi (QiagenHC2) ve genotiplendirme için CLART kit (Genomica) kullanılarak yapılmış idi. Hastalar HPV alt tiplerine göre 4 gruba ayrıldı; Grup 1: HPV 16 ve/veya 18 pozitif olanlar, Grup 2: HPV 16/18 ile birlikte diğer yüksek riskli HPV pozitif olanlar, Grup 3: Sadece diğer yüksek riskli HPV pozitif olanlar Grup 4: Düşük riskli HPV pozitif olanlar. Gruplar demografik veriler, kolposkopik ve histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Kolposkopik muayeneler dijital ekranlı, yeşil filtreli, 40 kat büyütme kapasiteli binoküler kolposkop ile sertifikalı uzmanlar tarafından yapıldı. Kolposkopik muayene kabul edilen standartlara uygun şekilde gerçekleştirildi(10). Kliniğimizde rutin kolposkopik muayenede serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra serviks atipik damarlanma açısından yeşil filtre ile incelenmektedir. Sonrasında %5 asetik asit ile asetowhite alan (AWA) varlığı araştırılmaktadır. Patolojik bulguların izlendiği alanlardan (AWA, mozaisizm, damarlanma artışı, anormal damarlanma, punktasyon, lökoplaki) punch ile biyopsiler alınmaktadır. Normal ve yetersiz kolposkopik bulgu varlığında 4 kadrandan (saat 12, 3, 6, 9 hizasından) kontrol biyopsisi alınmaktadır. Hastaların tümüne rutin ESK uygulanmaktadır. Bu şekilde patolojik incelemeye gönderilen materyaller jinekopatologlar tarafından incelenmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kolposkopik biyopsilerinde histopatoloji sonuçlarından en yüksek dereceli olan lezyon hastanın final patoloji sonucu olarak kabul edildi. Ayrıca hastalarda tespit edilen HPV alt tiplerinin dağılımına bakılarak HPV alt tipleri görülme sıklığı belirlendi.

Veriler IBM SPSS Statistics 18 (© Copyright SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak analiz

edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama, standart sapma ($Ort \pm SS$), sağlamayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare Fisher Freeman Halton Exact Test ve post hoc Bonferroni düzeltmesi, ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında ise parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda OneWay ANOVA, sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis H testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Analizler

HPV testi pozitif, sitolojisi negatif olan 234 hastanın 4 gruba ayrılarak değerlendirildiği çalışmamızda; gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) gravida, parite, menopozal durum, sigara kullanımı, kolposkopik muayenede anormal bulguların bulunma oranı, uygulanan biyopsi adedi açısından fark izlenmedi. Gruplar arasında kolposkopi yönlendirmeli biyopsi ve 4 kadrandan random biyopsi oranları benzer bulunmuştur (Tablo 1). Tüm hastalarda kolposkopi sonucu normal/benign olanların oranı %62,8 (n=147), CIN1 olanların oranı %26,9 (n=63), CIN2/CIN3 olanların oranı %9,4 (n=22), karsinoma in situ olanların oranı %0,9 (n=2) idi.

Kolposkopi sonuçları gruplara göre analiz edildiğinde prekanseröz lezyon (CIN2-CIN3) bulunma oranı Grup 1(HPV 16 ve/veya 18 pozitifler)'de %19,1; Grup 3 'te (diğer yüksek riskli HPV pozitifler) %5,6 ve Grup 4 'te (düşük riskli HPV pozitifler) %0 olarak saptanmıştır ve anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,007). Bu farkın kaynaklandığı grupları belirlemek için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Yapılan analizlere göre anlamlılık Grup1den kaynaklanmaktadır ve ayrıca Grup 2(HPV 16 ve /veya 18 ve diğer yüksek riskli HPV birlikteliği)deki prekanseröz lezyon varlığı (%20) grup 4'e (%0) göre anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur. CIN2-CIN3 dışındaki diğer sonuçların gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur(Tablo 1).

Tüm olgulara uygulanan ESK histopatoloji sonuçları 209 (% 95) hastada normal, 3 (% 1,4) hastada CIN 1, 5 hastada (%2,3) prekanseröz lezyon (CIN2-3), 1 hastada (%0,5) karsinoma in situ (CIS), 2 hastada (%0,9) karsinom olarak raporlandı. ESK sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmazken ($p=0,075$); sitoloji sonucu negatif ve HPVsi pozitif olan hastalardan ikisinde ESK ile invaziv karsinom (biri adenokarsinom, biri skuamöz hücreli kanser) tespit edildi. ESK'de CIS tespit edilen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu da CIS idi. ESK'de skuamöz hücreli kanser tespit edilen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu CIS, adenokarsinom tespit edilen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu kronik servisit idi. Bahsi geçen bu 3 hastanın üçünde de HPV 16 pozitif idi.

234 hastanın 162'sinde (%69,2) tek tip HPV, 59'unda (%25,2) iki tip HPV, 13'ünde (%5,6) üç ve üzeri HPV tipi olduğu gözlenmiştir. 234 hastanın ,%0,9'u HPV tip 6, %26,9'u HPV tip 16, %8,1'i HPV tip 18, %17,5'i HPV tip 31, %5,6'sı HPV tip 33, %2,6'sı HPV tip 35, %6'sı HPV tip 39, %0,4'ü HPV tip 44, %6,8'i HPV tip 45, %9,4'ü HPV tip 51, %9,8'i HPV tip 52, %1,3'ü HPV tip 54, %6,4'ü HPV tip 56, %6,8'i HPV tip 58, %5,6'sı HPV tip 59, %0,9'u HPV tip 61, %2,1'i HPV tip 66, %7,7'si HPV tip 68 şeklinde şekilde rapor edilmiştir.

HPV 16 ve 18 dışındaki diğer yüksek riskli HPV alt tiplerinden en sık görülen üç tip (tip 31, tip 51, tip 52) kolposkopi sonuçları açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,073$). Ancak bu hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarında tespit edilen 6 adet prekanseröz lezyonun (CIN2-CIN3) tamamının HPV tip 31'in pozitif olduğu hastalarda saptandığı görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların sosyodemografik verileri ve kolposkopi sonuçları.

Değişkenler	HPV DNA Sonuçları, n(%)					p
	Toplam (n=234)	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=124)	Grup 4 (n=33)	
Yaş (yıl), <i>Medyan(IQR)</i>	44(38-52)	45(37-54)	45(38-49)	44(38-51)	46(39-53)	0,848
VKİ (kg/m ²), <i>Ort±SS</i>	27,95±3,84	27,82±4,54	28,42±4,00	27,94±3,72	27,72±3,12	0,896
Gravida, <i>Medyan(IQR)</i>	2,5(2-3)	3(2-3)	3(2-3)	2(2-3)	3(2-3)	0,428
Parite, <i>Medyan(IQR)</i>	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	0,813
Menopozdurumu						
Premenopoz	152(65)	31(66)	22(73,3)	83(66,9)	16(48,5)	0,165
Postmenopoz	82(35)	16(34)	8(26,7)	41(33,1)	17(51,5)	
Sigara kullananlar	37(15,8)	8(17)	3(10)	22(17,7)	4(12,1)	0,683
Smear sonucu						
Normal	177(75,6)	33(70,2)	22(73,3)	94(75,8)	28(84,8)	0,501
Enfeksiyon	57(24,4)	14(29,8)	8(26,7)	30(24,2)	5(15,2)	
Kolposkopik görünüm						
Normal	94(40,2)	23(48,9)	7(23,3)	48(38,7)	16(48,5)	0,107
Anormal	140(59,8)	24(51,1)	23(76,7)	76(61,3)	17(51,5)	
Biyopsi adeti, <i>Medyan(IQR)</i>	4(4-4)	4(4-4)	4(4-4)	4(3-4)	4(4-4)	0,947
Kolposkopi sonucu						
Normal/Benign	147(62,8)	27(57,4)	16(53,3)	79(63,7)	25(75,8)	0,007*
CIN 1	63(26,9)	10(21,3)	7(23,3)	38(30,6)	8(24,2)	
CIN2/ CIN3	22(9,4)	9(19,1)	6(20)	7(5,6)	0(0)	
Karsinoma in situ	2(0,9)	1(2,1)	1(3,3)	0(0)	0(0)	
ECCsonucu(n=220)						
Normal/Benign	209(95)	41(89,1)	25(89,3)	112(97,4)	31(100)	0,075
CIN 1	3(1,4)	2(4,3)	1(3,6)	0(0)	0(0)	
CIN2 /CIN 3	5(2,3)	1(2,2)	1(3,6)	3(2,6)	0(0)	
Karsinoma in situ	1(0,5)	1(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)	
Karsinom	2(0,9)	1(2,2)	1(3,6)	0(0)	0(0)	
İleri lezyonun yeri (n=88)						
Random	41(46,6)	12(60)	4(26,7)	21(46,7)	4(50)	0,280
Yönlendirilmiş	47(53,4)	8(40)	11(73,3)	24(53,3)	4(50)	

VKİ: Vücut Kitle indeksi. Veriler bahsedilmediği sürece n (%) şeklinde verilmiştir.

* Gruplar arasındaki fark Grup1den kaynaklanmaktadır.

Tablo 2. Diğer yüksek riskli HPV tiplerine göre kolposkopi sonuçları.

Değişkenler	Toplam (n=65)	HPV DNA Sonuçları			p
		HPV 31 (n=34)	HPV 51 (n=20)	HPV 52 (n=11)	
Kolposkopik biyopsi sonucu, n(%)					
Normal/Benign	36(55,4)	14(41,2)	15(75)	7(63,6)	0,073
CIN 1	23(35,4)	14(41,2)	5(25)	4(36,4)	
CIN 2/ CIN 3	6(9,2)	6(17,6)	0(0)	0(0)	

CIN :Servikal intraepitelyal lezyon

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada servikal sitolojisi normal olan ancak HPV-DNA'sı pozitif olan hastalarda yüksek onkojenik HPV tipleri (HPV16 ve/veya 18) pozitifliğinde kolposkopik biyopside prekanseröz lezyon ile karşılaşma oranının diğer yüksek riskli HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,66 ve 68) ve düşük riskli HPV pozitifliğine göre daha fazla olduğunu gösterdik. Bu bulguya paralel olarak, Schiffman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da servikal sitolojisi malignite açısından negatif olan kadınlarda HPV 16 veya 18 pozitifliğinde yıllık kümülatif CIN3 ve üzeri lezyon riskinin diğer yüksek riskli HPV pozitifliklerine göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmişti (%10,3 veya %5'e karşı %2,3, p<0,05) (11).

HPV testinin, servikal taramanın önemli bir parçası haline gelmekte olduğu söylenebilir (12).

ASCCP güncel kılavuzunda, hasta yönetiminin test sonuçlarından bağımsız olarak sahip olunan CIN 3 ve üzeri lezyon riskine göre yapılması gerektiğinden bahsedilmektedir (6). Sitolojisi negatif, herhangi bir yüksek riskli HPV genotipi pozitif hastalarda kolposkopiden ziyade bir yıllık takip önerilmektedir (9). Ancak bu durum bazı vakaların atlanmasına yol açıyor olabilir. Çalışmamızda smear sonucu negatif ancak HPV testi pozitif olan 234 hastadan ikisi kolposkopik değerlendirme ve ESK sonuçlarına göre invaziv karsinom, bir hasta ise CIS tanısı almıştır. Bu hastalar kılavuz önerileri doğrultusunda, kolposkopi yapılmadan 1 yıl sonra kontrol şeklinde, yönetilmiş olsalar idi, hastalıkta ilerlemeye yol açılmış olunacaktı. Bu bağlamda, smear

negatif olsa bile yüksek onkojenik HPV pozitifliğinde kolposkopik muayene yapılması mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir.

Sadece insanlarda patolojiye neden olan HPV'nin bilinen 5 türü vardır; Alfa 5 (HPV tip 26, 51, 69, 82), alfa 6 (HPV tip 30, 53, 56), alfa 7 (HPV tip 18, 39, 45, 59, 68, 70), alfa 9 (HPV tip 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67), alfa 10 (HPV tip 6, 11, 13, 44, 74). Alfa 7 ve alfa 9 en virulan olan türlerdir (13). Literatüre bakıldığında gerek sağlıklı gerekse servikal patolojik lezyonlu hastalarda virulan bir tip olan HPV 16 insidansının diğer tümgenotiplere oranla daha yaygın olarak saptanmakta olduğu görülmektedir (14). ASCCP kılavuzunda HPV 16 pozitif ve sitolojisinde yüksek riskli intraepitelyal lezyon (HSIL) olan hastalara doğrulayıcı biyopsi yapılmadan hızlandırılmış tedavi seçeceğinin sunulabileceğinden bahsedilmektedir (9). Bu nedenle primer tarama sonuçlarına göre HPV pozitif olan bireylerde refleks servikal sitoloji bakılmaktadır. Çalışmamızda da CIS ve invaziv karsinom tespit edilen 3 hastada da virulan bir alt tip olan HPV 16 pozitifliği saptanmıştı. Bizimkine benzer şekilde, Gök ve ark.'nın HPV 16 ve 18 pozitif hastaları retrospektif değerlendirdikleri çalışmalarında da sitolojisi benign olarak gelen 100 hastanın biyopsi sonuçları arasında 3 in situ ve 1 invaziv kanser tanısına ulaşılmıştı (15). Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hastaların sadece servikal sitoloji ile taranması halinde yüksek riskli lezyonların atlanabileceği yorumu yapılabilir. Bu durumda servikal taramada HPV testinin önem kazandığı da tekrar vurgulanabilir.

Çoklu HPV enfeksiyonlarının etkisine ilişkin literatürdeki mevcut kanıtlar çelişkilidir. Koenfeksiyonların bir kadında servikal kanser riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu durumun kanser riskine hiçbir etki göstermediğini raporlayan çalışmalar da vardır (16,17). Biz, bu çalışmada HPV-16 ve/veya 18 pozitifliğine diğer yüksek riskli HPV pozitifliğinin eşlik etmesi durumunda prekanseröz lezyon görülme oranlarında artış olmadığı sonucuna ulaştık.

Dünya genelinde en sık görülen beş HPV genotipi HPV-16 (%3,2), HPV-18 (%1,4), HPV-52 (%0,9), HPV-31 (%0,8), and HPV-58 (0,7%) şeklinde raporlanmıştır (18). Başka bir çalışmada ise HPV 16'nın en sık tip olduğu, sonrasında sırasıyla HPV52, HPV31 ve HPV18'in görüldüğünden bahsedilmiştir (19). Ek olarak, HPV genotiplerinin dağılımının coğrafik varyasyon gösterdiği bilinmektedir (19). Bizim hasta grubumuzda saptanan HPV tiplerinin sıklık sırasına bakıldığında HPV 16 (%29,6), HPV 31 (%17,5), HPV 52 (%9,8), HPV 51 (%9,4) ve HPV 18 (%8,1) şeklinde idi, bu sıralamanın literatüre benzer şekilde olduğu söylenebilir.

Yakın zamana kadar, sadece tip 16 ve 18 yaygın olarak rapor edilmekte ve klinik tedaviye rehberlik etmek için kullanılmaktaydı (20). Ancak günümüzde hangigenotipin yüksek dereceli bir servikal lezyon geliştirme riskinin en fazla olduğunu belirleyebilmek giderek daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle biz de hastalarımızda HPV 16 ve 18 dışında en sık görülen üç yüksek riskli HPV alt tiplerini (tip 31, tip 51, tip 52) kolposkopi sonuçları açısından değerlendirdik. Bu alt tipler arasında kolposkopi sonuçlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edemedik. Ancak bu alt tiplerin kolposkopi sonuçlarında tespit edilen 6 prekanseröz lezyonun (CIN2-CIN3) hepsinin HPV tip 31'in pozitif saptandığı olgularda görülmüş olduğunu

raporladık. Bu bulguya benzer şekilde, HPV 31'in, HPV 16 ve 18'den sonra en yüksek riskli tip olduğu başka bir çalışmada da raporlanmıştır (20). Yine Adcock ve ark'nın çalışmasında da yüksek dereceli hastalık riskiyle sırasıyla HPV 16,31,33,18,35'in ilişkili olduğundan bahsedilmiştir (17).

Bu çalışmanın güçlü yönleri HPV pozitifliği saptanan kadınların hepsine kolposkopik muayene yapılmış olması, endoservikal kürtaaj örneklerinin bulunması, hasta sayısının nispeten fazla olması, HPV testlerinin ulusal laboratuvarlarda değerlendirilmiş olması olarak sıralanabilir. Retrospektif oluşu, hastaların önceki servikal sitoloji tarama geçmişlerinin olmaması, kolposkopi sonrası takip verilerinin olmaması limitasyon sayılabilir.

Tarama stratejilerini değerlendirirken belirli genotiplerin neden olduğu yüksek dereceli hastalık riskini bilmenin gerekli olduğu söylenebilir. Bu durum, özellikle sitoloji sonuçları malignite açısından negatif olan kadınlarda önem kazanmaktadır. Çünkü bu kadınların yönetiminde HPV genotipleme, kolposkopik muayeneye karar vermede faydalı olabilir. İlerleyen yıllarda, ülkemizde ve dünya genelinde quadrivalan (Tip 6,11,16,18) aşının uygulanması ile HPV 16 ve 18 prevalansında azalma görüleceği öngörülebilir. Bu durumda, HPV tip 31 ve diğer yüksek riskli HPV tiplerinin görece sıklık ve yaygınlıklarının artışları ile karşılaşılabilir. Bu yüzden diğer yüksek riskli HPV tiplerinin klinik öneminin gelecekte daha da artıyor olacağı düşünülebilir.

HPV testi, servikal kanser taramasında birincil öneme sahiptir. Sonuçlarımız HPV 16 ve 18 varlığında sitoloji malignite veya yüksek riskli lezyon açısından negatif bile olsa, hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi gerekliliğini desteklemektedir. Bunun yanı sıra aşılama uygulamalarının yaygınlaşması ile birlikte HPV tip 31 ve diğer yüksek riskli HPV tiplerinin klinik önemi artabilir.

KAYNAKLAR

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342-50.
- Catarino R, Petignat P, Dongui G, et al. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol*. 2015 ;6:281-90.
- Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/63-70.

4. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet (London, England)*. 2006;367:122–32.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:175–204.
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:102–31.
7. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J cancer*. 2018 ;142:1952–8.
8. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Vol. 136, *Gynecologic oncology*. United States; 2015. p. 178–82.
9. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 ;24:132–43.
10. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJJ, et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 ;21:216–22.
11. Schiffman M, Boyle S, Raine-Bennett T, et al. The Role of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Large-Scale Evaluation of the cobas HPV Test. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2015;24:1304–10.
12. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360:1385–94.
13. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17–27.
14. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453–9.
15. Gök S., Can Gök B & CDA. HPV-16/18 pozitif kadınların takibinde kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsinin önemi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2021;14:253–61.
16. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1796–807.
17. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, et al. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2019 ;28:1816–24.
18. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202:1789–99.
19. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2015;137:47–54.
20. Wright TCJ, Stoler MH, Sharma A, et al. . Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:578–86.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:2011-KAEK-25 2022/05/02 , Tarih:18.05.2022).

Onam: Yazarlar çalışma için olgulardan imzalı onam aldıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: F.N.T, Tasarım: F.N.T, N.K.E Veri Toplama: M.Ö, A.E Veri İşleme: F.N.T, N.K.E, A.E Analiz/Yorum: F.N.T, M.Ö, A.E Literatür taraması: A.E, M.Ö. Yazma: F.N.T, N.K.E, A.E

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Marjinal Zon Lenfomalı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical and Laboratory Features of Patients with Marginal Zone Lymphoma: A Single Center Experience

Fatih Yaman, Nur Oğuz Davutoğlu, Filiz Yavaşoğlu, Neslihan Andıç, Hava Üsküdar Teke, Eren Gündüz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir,
Türkiye

Özet

Marjinal zon lenfoma (MZL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'nın yavaş seyirli bir alt tipidir. Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal MZL'si (MALT lenfoma), nodal MZL, splenik MZL, primer kutanöz MZL olmak üzere dört alt tipi vardır. Heterojenitesi ve nadirliği sebebiyle MZL'da tedavi yönetimi net olarak tanımlanamamıştır. Bu çalışmada MZL tanılı 36 hastanın klinik özellikleri ve sağkalım verileri incelenmiştir. Hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydır. Takip süreleri 6-240 ay arasındaydı. Hastaların 32'si (%88.8) hayattaydı. Ortanca OS 54 aydır. Ölen 4 hasta (%11.1), relaps olan 22 (%61) hasta vardı. Ortanca PFS 45 aydır. On altı (%44.5) hasta CHOP veya R-CHOP, 13 (%36.1) hasta haftalık rituksimab, 3 (%8.3) hasta rituksimab-bendamustin tedavileri almıştı. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 22 (%61.1) hastada tam yanıt, 9'unda (%25) stabil hastalık, 5'inde (%13.9) kısmi yanıt saptandı. İlk sıra tedavi bitiminde yapılan yanıt değerlendirilmesinde progresif hastalık görülmedi. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, evre, MALT-IPI skoru, tedavi yanıtı, laktat dehidrogenaz (LDH), β 2-mikroglobulin, albümin, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu, karaciğer tutulumu ve hematopoetik olmayan alan tutulumu gibi değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri incelendi ancak OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru ($p=0.029$) ve β 2-mikroglobulin yüksekliliğinin ($p=0.041$) tek değişkenli sağkalım analizine göre PFS üzerine olumsuz etkileri olan birer risk faktörü oldukları görüldü. Çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru hastalık prognozunu öngörmede kullanılabilir ancak çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre bu skora β 2-mikroglobulin eklenmesi düşünülebilir. MZL alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi hasta heterojenitesine bağlı sonuçların yorumlanmasındaki güçlüğü azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Marjinal zon lenfoma, Mon Hodgkin lenfoma, Progresyonsuz sağkalım

Abstract

Marginal zone lymphoma (MZL) is a slowly progressing subtype of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). There are four subtypes: extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma), nodal MZL, splenic MZL, and primary cutaneous MZL. Due to its heterogeneity and rarity, treatment management in MZL has not been clearly defined. In this study, clinical features and survival data of 36 patients with MZL were examined. The mean total follow-up period of the patients was 64.5 months. Follow-up periods ranged from 6 to 240 months. Thirty-two (88.8%) of the patients were alive. The median OS was 54 months. There were 4 patients (11.1%) who died and 22 (61%) patients who had relapsed. The median PFS was 45 months. Sixteen (44.5%) patients received CHOP or R-CHOP, 13 (36.1%) patients received weekly rituximab, 3 (8.3%) patients received rituximab-bendamustine. When treatment responses were evaluated, complete response was found in 22 (61.1%) patients, stable disease in 9 (25%) and partial response in 5 (13.9%). No progressive disease was observed in the response evaluation performed at the end of the first-line treatment. In our study, the effects of variables such as age, gender, stage, MALT-IPI score, treatment response, lactate dehydrogenase (LDH), β 2-mikroglobulin, albumin, bone marrow infiltration at the time of diagnosis, liver involvement and non-hematopoietic area involvement on survival were examined. No significant effects were found ($p>0.05$). MALT-IPI score ($p=0.029$) and β 2-mikroglobulin elevation ($p=0.041$) were found to be risk factors with adverse effects on PFS according to univariate survival analysis. According to the results of multivariate analysis, no statistically significant effects on survival were found ($p>0.05$). MALT-IPI score can be used to predict disease prognosis, but according to the results obtained from our study, adding β 2-mikroglobulin to this score may be considered. Evaluating MZL subtypes separately will reduce the difficulty in interpreting results due to patient heterogeneity.

Keywords: Marginal zone lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Progression free survival

Correspondence:

Fatih YAMAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: ymnfth87@gmail.com

Received 17.11.2022 Accepted 03.01.2023 Online published 06.01.2023

Yaman F, Davutoglu NO, Yavasoglu F, Andic N, Uskudar Teke H, Gunduz E. Clinical and Laboratory Features of Patients with Marginal Zone Lymphoma: A Single Center Experience, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):259-268. Doi: 10.20515/ojmd.1205914

1. Giriş

Marjinal zon lenfoma (MZL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'nın yavaş seyirli bir alt tipidir. Tüm NHL'nın %7'sini oluşturmaktadır (1). Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal MZL'sı (MALT lenfoma), nodal MZL, splenik MZL, primer kutanöz MZL olmak üzere dört alt tipi vardır (2). MZL alt tiplerinin teşhisi ve sınıflandırılması, sıklıkla karışık klinik senaryolar nedeniyle pratikte zor olabilir. Hastaların %50-70'ini ektranodal MZL, %20'sini splenik MZL, 10'unu nodal MZL oluşturmaktadır (3,4). Çoğu vakada optimal tedavi, klinik sunumun çeşitliliği ve klinik çalışmalarda MZL'yı foliküler lenfoma ile gruplandırma eğilimi nedeniyle iyi tanımlanmamıştır.

MZL insidansı yaşla birlikte artar. Tükürük bezinde ortaya çıkan ektranodal MZL'lar hariç, erkeklerde daha sıktır (1,5). Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar, tükürük bezi ve tiroide ektranodal MZL riskinin artmasıyla ilişkilidir (6). MALT lenfoma ile ilişkili enfeksiyonlar arasında hepatit C virüsü, *Helicobacter pylori* (mide), *Chlamydomydia psittaci* (konjonktiva, oküler adneks), *Borrelia burgdorferi* (deri) ve *Achromobacter xylosoxidans* (akciğer) bulunur (7). Genetik açıdan bakıldığında ektranodal MZL'larda, en sık kromozom 14 üzerinde immünooglobulin ağır zincir lokusunu (IGH) içeren translokasyonlar görülür. t(1;14) (p22;q32) ve t(14;18) (q32;q21), sırasıyla BCL10 ve MALT1'in upregülasyonuna, t(11;18) (q21;q21) translokasyonu da MALT1 füzyon proteini oluşmasına yol açar. Bu mutasyonlar B-hücresi reseptörü ve nükleer faktör κ B (NF- κ B)'yi aktive ederek normal marjinal zon hücrelerinin homeostazını bozar (4).

Gastrik MALT lenfoma ektranodal MZL'ların %30'unu oluşturur (8). Diğer sık tutulan bölgeler arasında oküler adneks, tükürük bezleri, deri, konjonktiva, akciğerler, tiroid ve meme yer alır. MALT lenfomanın klinik prezentasyonu tutulduğu yerlere göre değişiklik gösterir. Tipik olarak indolent seyirlidir (10). Çoğu MALT lenfoma lokalize olmasına rağmen, yaklaşık %20'si evre IV'tür ve bu durumda ektranodal yayılım tipiktir. MALT lenfomalar, %25'e varan oranda çok

odaklı tek organ tutulumu ve sistemik yayılım gösterebilmesine rağmen, karakteristik olarak uzun süreler boyunca lokalize kalırlar (11). İleri evre hastalığı olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir ve lokalize hastalığı olan hastalardan farklı terapötik stratejiler gerektirir. Kemik iliği tutulumu hastaların %10'undan azında mevcuttur (12). MALT Uluslararası Prognostik İndeksi'nde (MALT-IPI), prognoz için faydalı olabilecek üç faktör (ileri evre hastalık, ≥ 70 yaş ve yüksek laktat dehidrojenaz) tanımlanmıştır (13).

Mide MZL'ları olan hastalar epigastrik ağrı vb dispeptik semptomlar, kilo kaybı veya gastrointestinal kanama ile başvurur. Oküler adneks MZL'da, yavaş büyüyen kitleler veya göz kızarıklığı saptanır. Tükürük bezi ve tiroid MZL'da yavaş büyüyen ve ağrısız şişlikler görülür. Kutanöz MZL'lar, gövde veya kollarda lokalize olan kırmızımsı veya morumsu cilt papülleri, plaklar veya nodüller olarak kendini gösterir. Akciğer MZL'ları genellikle asemptomatiktir ve görüntüleme çalışmalarında tesadüfen saptanan akciğer nodülleri izlenir.

Ektranodal MZL, splenik MZL ve nodal MZL tanısı; asemptomatik lenfositoz, splenomegali veya periferik lenfadenopati nedeniyle yapılan tetkikler sonucu konabilir. Sitopeni ve masif splenomegaliyle ilişkili semptomlar bulunabilir ancak sistemik semptomlar nadir olup agresif bir lenfomaya dönüşüm şüphesini uyandırmalıdır. Serum immünooglobulin paraproteini, splenik MZL veya ektranodal MZL'lı hastaların yaklaşık %30'unda saptanır (14).

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında MZL tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında MZL tanısı almış 39 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta

dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden temin edildi. Tedavisi devam eden ve henüz yanıt değerlendirmesi yapılmamış olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastanın ilk tanı tarihinden son başvuru tarihi ya da ölüm tarihine kadar olan süre genel sağkalım (OS), tedaviye başlangıç tarihinden relapsın ortaya çıkma tarihine, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar olan süre progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlendi.

Yanıt değerlendirme birinci seçenek kemoterapi kürleri tamamlandıktan sonra yapıldı. Kemik iliği dahil olmak üzere hiç hastalık kanıtı bulunmaması tam yanıt (TY) olarak kabul edildi. Kısmi yanıt (KY) lenf nodu boyut ve sayılarında %50 den fazla azalma olarak tanımlandı. Stabil hastalık (SH) ilk tanıdaki bir semptomun veya hastalık lokasyonunun aynı şekilde devam etmesi olarak değerlendirildi. Progresif hastalık (PH) yeni semptomların veya hastalık yerlerinin varlığı veya lenf nodu boyutlarında %50'den fazla artış olarak belirlendi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 04.10.2022-28 numaralı onay alındı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for

Windows 24 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler için numerik veriler medyan (min-max) olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bireysel klinik özellikler ile OS ve PFS arasındaki tek değişkenli ilişki, log-rank testi kullanılarak belirlendi. OS ve PFS için relatif riski hesaplamak için Cox tek değişkenli analizi yapıldı. Çok değişkenli analizler için Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 20'si (%55.6) erkek, 16'sı (%44.4) kadındı. Ortalama yaş 55.8 (31-81) olarak hesaplandı. Hastaların %66.6'sı (n=24) ektranodal MZL, %19.4 'ü (n=7) nodal MZL, %11.1'i (n=4) splenik MZL, %2.9'u (n=1) primer kutanöz MZL tanılıydı. Ann Arbor evrelemesine göre hastaların %27.8'i (n=10) evre I, %19.4'ü (n=7) evre II, %8.3'ü (n=3) evre III, %44.4'ü (n=16) evre IV'tü. Hastaların %22.22'si (n=8) lenf nodundan, %22.22'si (n=8) kemik iliğinden, %19.4'ü (n=7) akciğerden, %11.1'i (n=4) mideden, %8.3'ü (n=3) tükürük bezinden, %16.6'sı (n=6) diğer bölgelerden tanı almıştı. MALT-IPI skoru hastaların %27.8'inde (n=10) 0, %33.3'ünde (n=12) 1, %33.3'ünde (n=12) 2, %5.6'sında (n=2) 3'tü. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	Değer
Yaş (ortalama, aralık)	55,8 (31-81)
Cinsiyet (E/K)	20(%55,6)/16(%44,4)
Evre	
1	10 (%27,8)
2	7 (%19,4)
3	3 (%8,3)
4	16 (%44,4)
Histolojik alt tip	
Ektranodal MZL	24 (%66,6)
Nodal MZL	7 (%19,4)
Splenik MZL	4 (%11,1)
Primer kutanöz MZL	1 (%2,7)
MALT-IPI skoru	
0	10 (%27,8)
1	12 (%33,3)

2	12 (%33,3)
3	2 (%5,6)
Tutulum yeri	
Periferik lenfadenopati	20 (%55)
Mediastinal lenfadenopati	15 (%41)
İntraabdominal lenfadenopati	11 (%30)
Dalak	9 (%25)
Kemik iliği	9 (%25)
Karaciğer	6 (%16)
Akciğer	6 (%16)
Mide	4 (%11)
Diğer	7 (%19)
Hemoglobin (g/dL)	12,1 (5,8-16,7)
Trombosit (x10 ⁹ /L)	215 (66-364)
Lökosit (x10 ⁹ /L)	7,94 (0,5-49,3)
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4,35 (1,43-10,3)
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,76 (0,6-39,8)
LDH (U/L)	277 (150-832)
β2-mikroglobulin (mg/L)	3,4 (0,2-7,9)
Albümin (g/dL)	4,2 (2,2-5,1)

Tanıda 20 hastada (%55) periferik lenfadenopati, 15 (%41) hastada mediastinal lenfadenopati, 11 (%30) hastada intraabdominal lenfadenopati, 9 (%25) hastada dalak, 9 (%25) hastada kemik iliği tutulumu, 6 (%16) hastada karaciğer, 6 (%16) hastada akciğer, 4 (%11) hastada mide, 7 (%19) hastada diğer alanlarda tutulum vardı. Hastaların tanıdaki semptom ve bulgularına bakıldığında %25'inde (n=9) anemi,

%22.2'sinde (n=8) lenfadenopati, %22.2'sinde (n=8) kitle, %16.6'sında (n=6) karın ağrısı, %11.1'inde (n=4) trombositopeni, %8.3'ünde (n=3) splenomegali, %8.3'ünde (n=3) dispne, %2.7'sinde (n=1) cilt lezyonları, %2.7'sinde (n=1) lökositoz saptandığı görüldü. Hastaların %8.3'ü (n=3) tesadüfen tanı almıştı. Hastaların tanı anındaki semptom/bulguları Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2. Tanıdaki semptom ve bulgular

Bulgu/semptom	n	%
Anemi	9	25
Lenfadenopati	8	22,2
Kitle	8	22,2
Karın ağrısı	6	16,6
Trombositopeni	4	11,1
Splenomegali	3	8,3
Dispne	3	8,3
Cilt lezyonları	1	2,7
Lökositoz	1	2,7
Tesadüfi bulgular	3	8,3

Hastaların performans durumlarına bakıldığında %91'i (n=33) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, %9'u (n=3) ECOG 1'di. Tanıda genetik tetkikler hastaların %33'ünde (n=12) bakılmıştı. Bakılan hastaların sitogenetik analizlerinde %75'i normal olarak sonuçlandı. İki hastada t(14,18) mutasyonu, 1 hastada monozomi 7 mevcuttu. Helicobacter pylori antijeni bakılan 8 hasta vardı. Mide tutulumlu MZL olan 4 hastanın 3'ünde pozitif saptandı.

İleum tutulumu nedeniyle bakılan bir hastada ve dispeptik şikayetleri olan 2 ektranodal MZL tanılı hastada da pozitiflik görüldü. Dispepsi nedeniyle tetkik edilen bir nodal MZL tanılı hastada ise negatif olarak sonuçlandı. Hastaların 3'ünde (%8.3) Hepatit B virüs pozitif saptandı. Hepatit C virüs ve insan immun yetmezlik virüs (HIV) pozitif saptanan hasta yoktu. Komorbid hastalığı olmayan 16 (%44) hasta vardı. Hastaların 10'unda (%27) hipertansiyon, 8'inde (%22)

diyabetes mellitus, 5'inde (%13) hipotiroidi, 4'ünde (%11) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%8) solid malignite tanıları mevcuttu. Bir hastada Sjögren sendromu, bir hastada sistemik lupus eritematozus olmak üzere romatolojik hastalık tanısı olan 2 hasta (%5) vardı.

Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) çekilen 17 (%47) hasta vardı. PET-BT çekilen hastalarda median standardize edilmiş maksimum tutulum değeri (SUV max) 6.2'ydi (0-13). Paraproteinemi ile ilgili tetkikler sadece 20 (%55) hastada bakılmıştı. Bu hastaların 14'ünde (%70) protein elektroforezi normal saptandı. Monoklonal gammopatisi olan 4 (%20), hipogamaglobülinemisi olan 2 (%10) hasta vardı.

Hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydı. Takip süreleri 6-240 ay arasındaydı. Hastaların 32'si (%88.8) hayattaydı. Ortanca OS 54 aydı. Ölen 4 hasta (%11.1), relaps olan 22 (%61) hasta vardı. Ortanca PFS 45 aydı. Şekil-1 ve 2'de sağkalım eğrileri gösterilmiştir. On altı (%44.5) hasta siklofosfamid, vincristin, doksorubisin, metilprednizolon (CHOP) veya rituksimab, siklofosfamid, vincristin, doksorubisin, metilprednizolon (R-CHOP), 13 (%36.1) hasta haftalık rituksimab, 3 (%8.3) hasta rituksimab- bendamustin tedavileri almıştı. Hastaların 4'ü (%11.1) tedavisiz izlenmişti. Radyoterapi verilen ve/veya splenektomi yapılan hasta yoktu.

Yanıtlar değerlendirildiğinde 22 (%61.1) hastada TY, 9 (%25) hastada SH, 5 (%13.9) hastada KY saptandı. İlk sıra tedavi bitiminde yapılan yanıt değerlendirilmesinde PH görülen hasta yoktu. İkinci sıra tedavi alan 21 (%58.3) hasta vardı. İkinci basamak tedavi seçenekleri rituksimab- bendamustin 9 (%25), haftalık rituksimab 5 (%13.9), CHOP/R-CHOP 3 (%8.3), deksametazon, sitarabin, sisplatin (DHAP)/ rituksimab, deksametazon, sitarabin, siplatin (R-DHAP) 2 (%5.6), rituksimab- lenalidomid 1 (%2.8), rituksimab-ibrutinib 1 (%2.8)'di. Nüks olan hastalardan 5'ine (%13.8) otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Üçüncü sıra tedavi alan 6 hasta (%16.6) vardı ve aldıkları tedaviler R-DHAP 3 (%8.3), ibrutinib 2 (%5.6), rituksimab- bendamustin 1 (%2.8)'di.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, evre, MALT-IPI skoru, tedavi yanıtı, laktat dehidrogenaz (LDH), β 2-mikroglobulin, albümin, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu, karaciğer tutulumu ve hematopoetik olmayan alan tutulumu gibi değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri incelendi ancak OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru ($p=0.029$) ve β 2-mikroglobulin yüksekliğinin ($p=0.041$) tek değişkenli sağkalım analizine göre PFS üzerine olumsuz etkileri olan birer risk faktörü oldukları görüldü. Çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri saptanmadı ($p>0.05$). OS ve PFS için prognostik faktörlerle yapılan analiz sonuçları Tablo-3, Tablo-4 ve Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 3. OS ile ilgili progrostik faktörler

Değişken	RD	%95 GA	P
Yaş	≤ 65	33,6-74,40	,69
Cinsiyet	kadın	34,85-65,14	,96
Evre	1-2	37,18-66,82	,75
MALT-IPI	0-1	40,36-67,63	,36
Yanıt	TY	19,95-84,04	,72
LDH	Normal	25,12-78,87	,42
β 2-mikroglobulin	Normal	22,44-85,55	,55
Albümin	Normal	44,23-59,76	,44
Kemik iliği infiltrasyonu	Yok	36,91-67,08	,80
Karaciğer tutulumu	Yok	37,24-70,75	,75
Non-hematopoetik alan tutulumu	Yok	45,04-66,95	,28

RD: Referans Değer GA: Güven Aralığı, LDH: Laktat dehidrogenaz, MALT-IPI: Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma- Uluslararası Prognostik İndeksi

Tablo 4. PFS ile ilgili prognostik faktörler

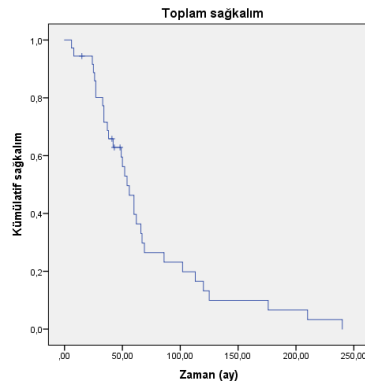
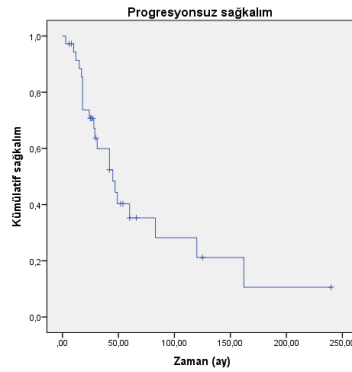
Değişken	RD	%95 GA	P
Yaş	≤65	37,72-56,27	,27
Cinsiyet	Kadın	12,94-107,05	,47
Evre	1-2	22,58-97,41	,50
MALT-IPI	0-1	30,67-89,32	,029*
Yanıt	TY	40,23-57,76	,68
LDH	Normal	35,21-58,78	,36
β2-mikroglobulin	Normal	58,07-165,64	,041*
Albümin	Normal	30,65-67,35	,083
Kemik iliği infiltrasyonu	Yok	38,03-55,96	,90
Karaciğer tutulumu	Yok	30,84-67,61	,27
Non-hematopoetik alan tutulumu	Yok	39,27-110,91	,79

RD: Referans Değer, GA: Güven Aralığı, LDH: Laktat dehidrogenaz, MALT-IPI: Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma- Uluslararası Prognostik İndeksi

Tablo 5. Çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	RD	RR	%95 GA	P
MALT-IPI	0-1	1,97	0,75-5,17	0,16
β2-mikroglobulin	Normal	1,99	0,79-4,99	0,14

RD: Referans Değer, GA: Güven Aralığı, RR: Relatif Risk, LDH: Laktat dehidrogenaz, MALT-IPI: Mukoza İlişkili Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma- Uluslararası Prognostik İndeksi

**Şekil 1.** Genel sağkalım eğrisi**Şekil 2.** Progresyonsuz sağkalım eğrisi

4. Tartışma

MZL, lenfomalar içinde nispeten nadir bir gruptur ve literatürde MZL ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Farklı alt tipleri olması ve klinik prezentasyonların çeşitliliği nedeniyle prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi ve optimal tedavinin belirlenmesi pratikte zorluklara yol açmaktadır.

MZL insidansı yaşla birlikte artar. Literatürdeki vakalarda ortalama yaş 60'dır. Erkeklerde daha sık görülür (15,16). Hastaların %50-70'ini ektranodal MZL, %20'sini splenik MZL, 10'unu nodal MZL oluşturmaktadır (3,7). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 55.8'di ve hastaların %55'i erkekti. Hastaların %11.1'i splenik MZL, %19.4'ü nodal MZL, %66.6'sı ektranodal MZL, %2.7'si primer kutanöz MZL olarak bulundu. Hastaların yaş, cinsiyet ve MZL alt tipleri literatür ile uyumluydu.

Çoğu MALT lenfoma lokalize olup yaklaşık %20'si evre IV'tür (17,18). Dissemine tutulum vakaların %25'inde, kemik iliği infiltrasyonu %20'sinde görülür. (20,21). Çalışmamızda hastaların %25'inde kemik iliği tutulumu mevcuttu. Kemik iliği tutulumu literatürle benzer olmakla birlikte evre IV hasta sayısı literatüre oranla yüksek (%44) olarak bulundu. Yüksek oranın dahil edilen hasta popülasyonunun özellikleri ve/veya merkezlerin kemik iliği biyopsisi yapma alışkanlıklarındaki farklılık nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Yavaş seyirli olması nedeniyle genel olarak MZL'nin rutin evrelemesinde PET-CT taramasının kullanılması tavsiye edilmez (22). Treglia ve arkadaşlarının çalışmasında MALT lenfomalı hastalarda PET-BT'de tutulum oranı %71'di (23). Bizim çalışmamızda hastaların %47'sine PET-BT çekilmişti. PET-BT çekilen hastaların %76.5'unda tutulum görüldü. Tutulum oranının yüksek olması nedeniyle PET-CT'nin MZL'da 1.basamak standart görüntüleme yöntemi olarak önerilebileceği düşünüldü.

Genel olarak, sık relaplara rağmen, MALT lenfomaları çoğunlukla indolent bir seyir sürdürür. Goda ve arkadaşlarının radyoterapi

ile tedavi edilen lokalize MALT lenfomalı hastalarla yaptıkları bir çalışmada 10 yıllık OS %87 ve PFS %76 bulunmuştur (17). Zucca ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık OS %90, PFS %60 bulundu (18). Teckie ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 yıllık OS %79 ve PFS %57 olarak görüldü (19). Knauf ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık OS 76, PFS %67 olarak saptandı (28).

Chacon ve arkadaşlarının splenik MZL'lı hastalarla yaptıkları çalışmada ortalama OS 103 ay bulundu. Ortanca PFS 40 aydı (24). Bizim çalışmamızda hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydı. Ortanca OS 54 ay, PFS 45 aydı. Hastaların 1 yıllık OS oranları 1 yılını doldurmamış hastalar nedeniyle hesaplanamadı. Hastaların %88'i hayattaydı. OS süresinin kısa olması hasta sayımızın az olmasına ve ortalama takip süremizin kısa olmasına bağlı düşünüldü.

Oh ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara rituksimab, siklofosamid, vincristin, metilprednizolon (R-CVP) tedavisi verilmiş ve %44 TY, %49 KY, %7 SH elde edilmiştir (25). Alderuccio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada rituksimab- bendamustin ile %81 TY, %11 KY, %2 SH, %3 PH elde edilmiştir (27). Knauf ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %80'ine bendamustin bazlı kemoterapi verilmiş ve %32 TY, %48 KY ve %5 SH elde edilmiştir (28). Çalışmamızda hastaların %75'i rituksimab bazlı kemoterapi (haftalık rituksimab, R-CHOP, rituksimab-bendamustin) almıştır ve %61 TY, %25 SH, %13.9 KY elde edilmiştir. Yanıt oranlarındaki farklılıklar, hastaların farklı MZL alt tipi olmasına, hastalık evresine ve kullanılan kemoterapi rejimlerinin çeşitliliğine bağlı olabilir.

Troussard ve arkadaşlarının çalışmasında lökosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ veya lenfosit sayısı $<4 \times 10^9/l$ olan veya başlangıçta kemoterapi ile tedavi edilen hastaların genel sağkalımları diğer hastalardan daha düşüktü ($p < 0.001$) (16). Thiblemont ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortalama sağkalım 10.5 yıldır ve bir monoklonal protein varlığı, yüksek β_2 -mikroglobulin seviyesi, lökosit sayısı

20x10⁹/L ve lenfositler > 9x10⁹/L olan hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Kısmi yanıt verenlerde, tam yanıt verenlere göre hastalığın ilerlemesi önemli ölçüde daha sıkı (P<0.005), ancak OS'da anlamlı fark görülmemiştir (29).

MALT lenfomada prognoz; düşük performans durumu, bulky kitle ve yüksek LDH, β 2-mikroglobulin ve serum albümini dahil olmak üzere lenfoma için prognostik faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (30-31). Zucca ve arkadaşlarının çalışmasında evre IV hastalık, yüksek LDH, ektranodal tutulum, IPI skorunun yüksek olması OS ve PFS ile ilişkili bulunmuştur (p<0.05) (18). Chacon ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi yanıtı (p=0.026 ve p=0.023) ve non-hematopoetik alanlarda tutulum olması (p=0.05 ve 0.049) hem OS, hem de PFS ile ilişkili bulunmuştur (24).

Knauf ve arkadaşlarının çalışmasında yaş (p<0.001), LDH yüksekliği (0.042), kemik iliği infiltrasyonu (p=0.023) PFS ile ilişkili bulunmuştur. OS ile sadece yaş (p<0.001) ilişkili olduğu görülmüştür (28). Montalban ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemoglobin 10 gr/dl'den düşük olması (p<0.001), trombosit sayısının 100x10⁹/L'den düşük olması (p<0.012), LDH yüksekliği (p<0.001), ekstraspliner lenf nodu olması (p<0.001), albümin 3.5 g/dL'den düşük

olması (p<0.001) sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (32).

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, hastalık evresi, LDH yüksekliği, β 2-mikroglobulin yüksekliği, albümin, tedavi yanıtı, MALT-IPI skoru, karaciğer tutulumu, kemik iliği infiltrasyonu, non-hematopoetik alan tutulumu OS ile ilişkili bulunmadı (p>0.05). MALT-IPI skoru ve β 2-mikroglobulin yüksekliği PFS ile ilişkili bulundu (p=0.029 ve p=0.41). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise bu parametreler PFS ile ilişkili saptanmadı (p>0.05). Diğer parametrelerde anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki bulunmaması hasta sayımızın az olması, farklı MZL alt tipinde hasta grupları olması, bazı hastaların takip sürelerinin kısa olmasına bağlı düşünüldü.

Sonuç olarak; MZL ile ilgili hastaların diğer yavaş seyirli lenfomalardan ayrı olarak değerlendirildiği, daha fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. MZL alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi hasta heterojenitesine bağlı sonuçların yorumlanmasındaki güçlüğü azaltacaktır. MALT-IPI skoru hastalık prognozunu öngörmeye kullanılabilir ancak çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre bu skora β 2-mikroglobulin eklenmesi düşünülebilir. Konuyla ilgili önerilerde bulunabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443-59
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, vd. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Revised Fourth Edition*. IARC, 2017.
4. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127:2082-2092.
5. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014;165:67-77.
6. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1643-7.
7. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021;5:1.
8. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:17-29

9. Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:84-91.
10. Reid R, Friedberg JW. Management of marginal zone lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27:840-842-844.
11. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24:3136-3141.
12. Chae H, Cho H, Sa H-S, et al. The limited role of comprehensive staging work-up in ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALToma) with excellent prognosis. *Br J Haematol*. 2021;193:848-851.
13. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130:1409-1417.
14. Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood* 2019;134:798-801.
15. Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes. Natural history and response to therapy in 50 cases. *British Journal of Haematology*. 1991;78:206-9.
16. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC). *Br J Haematol*. 1996;93:731-6.
17. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116:3815-24.
18. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003;101:2489-95.
19. Teckie S, Lovie S, Navarett S, Yahalom J. Clinical outcomes and patterns of relapse in 320 patients with early and advanced-stage marginal zone lymphoma: the role of radiotherapy. *Hematol Oncol*. 2013;31:130.
20. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24:3136-41.
21. Zucca E, Stathis A, Bertoni F. The management of nongastric MALT lymphomas. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28:86-93.
22. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:857-77.
23. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R et al. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2015;33:113-24.
24. Chacon J, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100:1648-54.
25. Oh SY, Kim WS, Kim JS, et al. Phase II study of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced marginal zone lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39:58.
26. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2014;1:104-11.
27. Alderuccio JP, Beaven AW, Shouse G, et al. Frontline bendamustine and rituximab in extranodal marginal zone lymphoma: an international analysis. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):2-3.
28. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, et al. Rare lymphomas in routine practice - treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol*. 2021;39: 313-325.
29. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3:41-47.
30. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:1624-30.
31. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*. 1992;102:1628-38.
32. Montalban C, Abaira V, Arcaini L et al. Risk stratification for splenic marginal zone lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*. 2012; 159: 164-171

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:28, Tarih: 04.10.2022).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: FY, NOD, FY, NA, HUT, EG. Konsept: FY, EG. Tasarım: FY, EG. Veri Toplama veya İşleme: FY, EG. Analiz veya Yorum:FY, EG. Literatür Taraması: FY. Yazma: FY, EG.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Determination of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Healthcare Service Providers on Sorting of Biomedical Wastes

Sağlık Hizmet Sunucularının Tıbbi Atık Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Tesbiti

Elif Doyuk Kartal

Department of Infectious Diseases and
Clinical Microbiology, Eskisehir
Osmangazi University Faculty of
Medicine, Eskisehir, Turkey

Abstract

Detecting knowledge and behavioral approaches of all health care providers involved in the process of biomedical waste sorting and reduction and exposing their weaknesses in the process can facilitate the planning of more effective corrective methods. A total of 757 participants (368 professional health care workers, 389 5th and 6th grades biomedical students) received a questionnaire with a total of 35 questions aimed at identifying attitudes and behaviors regarding both theoretical knowledge and separation of biomedical wastes. The data obtained were analyzed using descriptive statistical methods. The rate of education on the subject was over 85% in both groups. Likewise, the positive response to the need for separation and reduction of biomedical wastes at their sources was over 95% in both groups. However, the current results indicated that 85.4% of professional health workers but only 57% of biomedical students were involved in the separation process of biomedical wastes. While the participants were strongest in separation of "biomedical wastes", they were weakest in separation of "hazardous wastes". When they were hesitant to separate the wastes, they preferred to dispose of all the wastes as "biomedical wastes". The present results suggest that regardless of professional health workers or biomedical students, everyone involved in waste production should receive continued and updated education regarding waste to ensure required change in behavior of participants toward waste separation. Practical application processes must be supervised and measurable according to certain standards. Assessments of these measurements can help plan corrective approaches.

Keywords: Biomedical waste, Healthcare professionals, Biomedical students,

Özet

Üçüncü basamak hastanelerde tıbbi atık sürecinin izlenmesi ve uyumun ölçülmesi süreklilik gerektirir. Sürece dahil olan tüm sağlık hizmet sunucularının konu ile ilgili bilgilerinin ve davranışlarının tesbit edilmesi ile sürecin zayıf yönlerinin açığa çıkarılmasını sağlayarak gerekli, iyileştirici faaliyetlerin planlanmasına yardımcı olabilir. 757 kişide (368 profesyonel sağlık bakım çalışanı, 389 tıp fakültesi 5-6 sınıf öğrencisi) tıbbi atıklar konusunda hem teorik bilgi düzeyine hem de ayrıştırılmasına yönelik tutum ve davranışlarının tesbitini amaçlayan toplam 35 soruluk bir anket formu kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir. Konu ile ilgili eğitim alma oranı her iki grupta da %85 in üzerinde bulundu. Tıbbi atıkların kaynağında ayrıştırılması gerekliliğine olumlu cevap her iki grupta da %95 in üzerinde idi. Ancak Atıkların ayrıştırılması konusunda profesyonel Sağlık çalışanlarının %85.4'ü, öğrencilerin ise sadece %57 sinin gayret ettiği anlaşılmıştır. Ayrıştırma becerisi olarak en güçlü oldukları grup "tıbbi atık" olurken en zayıf oldukları grup "tehlikeli atıklar" olmuştur. Ayrıştırma konusunda profesyonel sağlık çalışanlarının öğrencilerden relatif daha iyi oldukları belirlenmiştir. Atıkların ayrıştırılması hususunda tereddüte düşüklerinde tüm atıkları "tıbbi Atık" olarak bertaraf etmeyi tercih etmişlerdir. Atık üretiminde rol alan herkesin profesyonel sağlık çalışanı yada öğrenci olmasına bakılmaksızın eğitimlerin pratik uygulamadaki davranış değişikliğini sağlayabilecek nitelikte yapılması ve sürekli olarak güncellenmesi gereklidir. Pratik uygulama süreçleri mutlaka denetlenmeli ve belli standartlara göre ölçülebilir olmalıdır. Bu ölçümlerin değerlendirmeleri ise iyileştirici faaliyetlerin planlanmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık çalışanı, Tıp fakültesi öğrencisi, Tıbbi atık, Ayrıştırma

Correspondence:

Elif DOYUK KARTAL

Department of Infectious Diseases and Clinical
Microbiology, Eskisehir Osmangazi
University, Eskisehir, Turkey
e-mail: edoyuk@ogu.edu.tr

Received 20.05.2021 Accepted 08.06.2021 Online published 08.06.2021

1. Introduction

The wastes resulting from the provision of health care are generated during the procedures performed in hospitals. They are classified as household, biomedical (infectious, pathological, sharp), hazardous and radioactive wastes. Biomedical wastes pose a danger to health of both employees and community. Therefore, they must be properly sorted and reduced in their sources where they are produced and cautiously disposed. Health service providers are expected to have sufficient knowledge of biomedical wastes at this point and to be reflected in their behaviors in practices (1, 2).

In Turkey, biomedical waste management is carried out according to the Regulation of Biomedical Waste Control of the Ministry of Health. Proper separation and reduction of biomedical wastes at their sources, recycling if possible and reintroducing them to the economy are both institutional and national objectives. On the other hand, the cost of disposal of biomedical wastes is also a heavy economic burden on health care service providers (1). Currently, biomedical wastes have reached very large volumes owing to technological developments, widespread and discrete health care services. The separation of these wastes in high capacity hospitals requires a professional and competent service. Moreover, largely health care personnel properly decompose and reduce biomedical wastes in hospitals at their sources according to Biomedical Waste Management. Although training on sorting and reduction of biomedical wastes are offered, effective sorting and reduction of them at their sources at hospitals are unfortunately incomplete due to prolonged time required, close attention, insufficient supply of equipment and human sources. However, there is no single method to measure the effectiveness of the application on sorting of biomedical wastes. One of these measurement parameters is the evaluation regarding knowledge and attitudes of health care providers. Necessary regulatory and remedial activities can help to identifying weaknesses in the process.

2. Methods and materials

Our institution is a third step health care organization with biomedical education and has been implementing an in unit Biomedical Waste Management Plan since 2011 with a special team established for this purpose. Health care workers receive regular theoretical and practical training at least twice a year as well as problem-based face-to-face training with smaller groups. Regular inspections and feedback are executed and visual-written records are kept. Besides, third- year biomedical school students receive theoretical and practical training during their course of vocational training skills. Posters on Biomedical Waste Management are also posted around the compound and a call center with 7 days 24 hours service is available as well.

The wastes produced in our health care facility were separated in bags of different colors that could be easily distinguished from each other. Household wastes were stored in black bags, recyclables wastes such as glasses and paper carton boxes were collected in blue bags and biomedical wastes were collected in red bags. On the other hand, sharp devices such as needles, scalpels, broken glass, and broken capillary tubes were collected in yellow boxes. Pharmaceutical wastes were collected in special dark navy hazardous waste bins. Moreover, biomedical waste units were placed in easily accessible areas. In the present study, we aimed to design regulatory and helpful approaches regarding the separation and reduction of biomedical wastes generated during health care provisions through determining the informed attitudes and behaviors of health care workers in addition to 5th and 6th grades biomedical school students, who are the most active elements on the separation and reduction of biomedical waste.

After obtaining the required approval of institutional Ethics Committee, the participants were given a written

questionnaire containing 35 questions on the separation and reduction of biomedical wastes on a voluntary basis and the participants were allowed to complete questionnaire for 20 minutes. Questionnaire comprised questions aimed to determine level of general theoretical knowledge, and its reflection in attitudes and behaviors of participants in practices of the separation and reduction of biomedical wastes. The data obtained were analyzed using descriptive statistical methods.

3. Findings

The present study was completed with a total of 757 people, including 389 students and 368 biomedical personnel (77.5% of them were nurses).

Findings about levels of knowledge on biomedical wastes:

87% of the health care workers and 86% of the students stated that they received education at least once regarding Biomedical Waste Management.

28.8% of the health care workers and 34.4% of the students identified all wastes in the hospital as biomedical wastes when they were asked to define biomedical waste.

In the evaluation of the knowledge about the need for separate collection and special disposal of biomedical waste, while 67.9% the health workers and 87.9% of the students indicated that biomedical wastes should be sorted, 61.1% the health workers and 79.4% of the students stated that biomedical wastes should be disposed separately.

95.7% of the health care worker and 97.7% of the students stated that biomedical wastes should be separated at source where they are produced.

While 85.4% of the health care workers stated that they were aware of putting special effort on sorting biomedical wastes, it was only 57% among the students.

51.9% of the health care worker and 59% of the students stated that they had contact with biomedical waste contact at least once.

46.7% of the biomedical staff and 17.7% of the students were able to correctly answer all the questions related to the identification of the contact with biomedical wastes.

Findings about reflection in attitudes and behaviors of participants in practices of the separation and reduction of biomedical wastes showed in Table 1.

Table 1. Sample questions and rates of their correct answers on sorting biomedical wastes

Questions on sorting biomedical wastes	Correct answer rate of health workers	Correct answer rate of students %
Sharp tool (unused injector needles)	47	44
Sharp tool (serum kit needles)	51.9	45.2
Sharp tool (broken ampoules)	45.9	34.2
Household waste (diaper)	36.7	6,7
Household waste (ECG tapes)	15.2	11,6
Household waste (arm bandages)	13	6,9
Recycling (serum bottles with no medication added)	50.3	22.6
Biomedical waste (injector pistons)	88.9	75.8
Biomedical waste (urinary catheters)	89.9	73.5
Biomedical waste (blood sugar measuring sticks)	82.9	74.6
Pathological waste (biopsy materials)	85.3	70.2
Pathological waste (urine samples)	85.9	69.2
Pharmaceutical waste (vial of discharged drugs)	56.0	21.6
Pharmaceutical waste (expired drug vial)	32.6	14.4
Hazardous waste (formol content)	0.8	3,9
Hazardous waste (chemotherapy drug vial)	19.8	12.3

4. Discussion

In the context of Environmental Health and safety, biomedical waste-related approaches are getting more attention today. Although theoretical knowledge is generally sufficient, it has been observed that the main problem is in the implementation phase due to various reasons which differ according to the characteristics of countries and institutions. There is no single international model and more specific improvement plans are required on a national or even institutional basis to correct the problems in implementation.

Studies conducted in Turkey showed that the rates of health care workers receiving education on biomedical wastes were defined as 48.7-90.8% (3-6). In the present study, this rate was over 86% and awareness about the process of separation among the health care workers was over 95%. However, while 85.4% of the biomedical staff stated that they tried to implement procedures for sorting and reduction of the biomedical wastes, only 57% of the students stated so, indicating that awareness and application efforts did not overlap in the biomedical waste separation processes. Health care workers were found to be more diligent in executing procedures for sorting and reduction of the biomedical wastes than students, likely to be an indication of the students taking less role in active health care provision.

Sorting of biomedical wastes is an important prerequisite in the entire waste management process. One of the most important outcomes of proper separation of biomedical waste is that while sorting allows reduction of wastes at their sources, it also offers chance of recycling of materials and gaining them back into the economy. Similar to other studies, in the current study we observed that practices of sorting of biomedical wastes did not coincide with theoretical knowledge. Although the rates of education and awareness on biomedical waste sorting in both health workers and students receiving health education were over 90% in related studies, application of education and awareness was at low levels. The studies emphasized the importance of education on

biomedical waste management in biomedical schools in general and suggested that it should be part of continuing biomedical education programs (7- 13). The present study showed that the process of separating the most common biomedical wastes (injector plunger, nasogastric probe, and blood glucose meter bar) produced in daily health care practices appears to be highly comprehended. Nevertheless, awareness on the separation of pharmaceutical drugs and hazardous wastes was not satisfying.

Moreover, in the present study we determined the presence of general trends in separation and reduction of biomedical wastes. First of all, all materials that have come into contact with the patients were treated as biomedical wastes, even if they were of household wastes (ECG tape). Even though this approach does not pose a threat to human health, it was considered as a parameter that would adversely affect cost. Secondly, if health care workers were hesitant about the separation of wastes in general, they commonly preferred to separate them as "biomedical waste". This inclination was thought to be related to the confidence of the healthcare workers on proper disposal of biomedical wastes. However, it is obvious that this approach will undesirably affect recycling process.

The handling of contact with biomedical wastes can differ according to countries, institutions and professional groups. A recent study comparing the awareness, attitudes and practices of doctors, nurses and pharmacists on the management of outdated and unused drugs found that the rate of correct responses to the question of "how to dispose of these drugs" was shown to be interestingly the highest among the nurses (78%) compared to the doctors (59%) and pharmacists (70%) (14). Likewise, another study reported that doctors, nurses and lab technicians had better knowledge of Biomedical Waste Management than cleaning staff (15). On the other hand, nurses and laboratory staff were found to be more conscious regarding color coding and waste separation than doctors (15). Another related study

comparing awareness of dentists working in private sector and public sector concerning their knowledge and practices on biomedical waste sorting and reduction reported that the dentists working in private sector were less aware of them and they considered them an extra burden (16).

Exposures of health care workers to biomedical wastes are also very significant for employee safety in biomedical wastes management. In the present study, while 51.9% of the biomedical staff and 59% of the students stated that they came into contact with biomedical wastes at least once, only 46.7% of the biomedical staff and 17.7% of the students were able to correctly answer all the questions related to the identification of the contact with biomedical wastes. This finding suggests that inefficient understanding of contact with biomedical wastes may cause the biomedical staff and

the students to become uneasy while working. Recent studies conducted among 120 different health workers at a small-scale hospital stated that 52.2% of the employees reported having no contact with biomedical wastes, indicating that management of the process is more successful in small-scale hospitals (3, 14).

In conclusion, health care is a dynamic process that continues without interruption. All employees involved in waste production should contribute to this process. Training should be carried out and continuously updated to ensure the change in behavior in practical practice. Practical application processes should also be supervised and measurable according to certain standards. Assessments of these measurements can help planning of efficient approaches.

REFERENCES

1. Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği, Resmi gazete 22.07.2005 tarih ve 25883 sayı
2. World Health Organization (WHO) isafe management of wastes from health-care activities, second edition , geneva,2014
3. Cansaran D. Çalışanların Tıbbi Atık bilinç düzeyini belirlemeye yönelik bir çalışma:Merzifon devlet hastanesi örneği. *MANAS sosyal araştırmalar dergisi* 2017;6:271-284
4. Akbolat M, Işık O, Dede C, Çimen M, (2011). “Sağlık Çalışanlarının Tıbbi Atık Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi”, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 2, Sayı: 3:131-140
5. Terzi Ö, Aker S, Terzi Ö, Sünter AT, Pekşen Y, (2009), “Hastane Temizlik Elemanları ve Mesleki Enfeksiyon Riski: Bilgi ve Davranışlar Üzerine Bir Çalışma”. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1: 7-12.
6. Bulut Y.E, Üngör G, Çıtlı R, Önder Y, Yaşayan Ö,Tokat Halk Sağlığı Müdürlüğü Çalışanlarının Tıbbi Atıklar Ve Çalışan Güvenliği İle İlgili Bilgi Düzeyleri, <http://tokat.hsm.saglik.gov.tr/images/icerik/Tatik/tibbiatikposter1.pdf>,04.04.2014
7. Incesu E, Evirgen H. Evaluation of the Knowledge of Hospital Staff about Hospital Waste Material and Waste Minimization: A Study at Konya General Secretariat of Association of State Hospitals *Gümüşhane University Journal Of Health Sciences* 2017; 6: 56-64
8. Anita Pandey, Sanjiv Ahuja, Molly Madan, Ajay Kumar Asthana. Bio-Biomedical Waste Managment in a Tertiary Care Hospital: An Overview. *JCDR* 2016;10:1-3.
9. Sachan R, Patel ML, Nischal A. Assessment of the knowledge, attitude and Practices regarding Biobiomedical Waste Management amongst the Biomedical and Parabiomedical Staff in Tertiary Health Care Centre. *International Journal of Scientific and Research Publicati ons* 2012;2: ISSN 2250-3153
10. Kapoor D Nirola A, Kapoor V, Gambhir RS.Knowledge and awareness regarding biobiomedical waste management in dental teaching institutions in India- A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6:419-24.
11. Wilson TN, Weiss LB, Malone JO, Garnier K. Physician knowledge and perception of the need for drug disposal guidelines. *Osteopath Fam Physician*. 2011;3:48–52.
12. Basu M, Das P, Pal R. Assessment of future physicians on biobiomedical waste management in a tertiary care hospital of West Bengal. *J of natural Science, Biology and Medicine* 2012;3:38-42.
13. Hascuhadar M,Kaya Z, Şerbetcioğlu S,Araslan T,Atıncaya S. Ankara Atatürk eğitim ve araştırms hastanesi personelinin tıbbi atık konusunda bilgi düzeyi. *Turkish MBiomedical Journal* 2007;1:138-144.
14. Bhayana K , Singh Rehan H , Arora T. Comparison of the Knowledge, Attitude, and Practices of Doctors, Nurses, and Pharmacists Regarding the Use of Expired and Disposal of Unused Medicines in Delhi. *Indian J*

- Pharmacol* 2016;48, 725-728
15. Mathur V, S Dwivedi, MA Hassan, RP Misra. Knowledge, attitude, and practices about biobiochemical waste management among healthcare personnel: A cross-sectional study. *Indian Journal of Community medicine*.2011;36:143-145.
16. Raghuvanshi M, Sinha S, Mohiddin G, Panda A, Dash KC, Bhuyan L Awareness of Biobiochemical Waste Management among Dentists associated with Institutions and Private Practitioners of North India: A Comparative Study. *J Contemp Dent Pract*. 2018 1;19:273-277.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:1, Tarih: 19.02.2019).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: EDK. Tasarım: EDK. Veri Toplama veya İşleme: EDK. Analiz veya Yorum: EDK. Literatür Taraması: EDK. Yazma: EDK.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Is Procalcitonin An Accurate Marker in the Diagnosis of Acinetobacter-Induced Bacteremia?

Acinetobacter Etkenli Bakteriyemilerin Tanısında Prokalsitonin Doğru Bir Belirteç Midir?

¹Ayşegül Seremet Keskin, ²Elif Sarıönder Gencer, ¹Gülsüm İnce Toprak, ¹Kübra Demir Önder

¹University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Antalya, Turkey

²Memorial Hospital, Neurology Clinic, Antalya, Turkey

Abstract

Nosocomial bloodstream infections are common in intensive care units, and a significant portion results in mortality. Procalcitonin is a biomarker used in the early diagnosis of bloodstream infections. Since different pathways release it, its level in the blood may differ in bloodstream infections caused by different agents. The present study was designed to demonstrate whether procalcitonin was an accurate marker in nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter spp.* The present study evaluated 214 bacteremia episodes of 145 patients diagnosed with nosocomial bloodstream infection. Nosocomial bloodstream infection agents were divided into four groups gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, *Acinetobacter spp.*, and *Candida spp.* At the time of diagnosis, procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil/lymphocyte ratio, and leukocyte values were measured on the 3rd and 7th days. The mean procalcitonin value measured at the time of diagnosis was 11.7±21.8 ng/ml, the highest in the gram-negative bacteria group. The mean procalcitonin value in the gram-positive bacteria group was 2.8±6.44 ng/ml, 2.5±3.35 ng/ml in the *Candida spp.* group, and 3.5±12.1 ng/ml in the *Acinetobacter spp.* group. A significant difference was determined between the four groups regarding procalcitonin values. It was determined that the blood procalcitonin level at the time of diagnosis did not increase as expected in *Acinetobacter spp.*-induced nosocomial bloodstream infections. In this respect, caution should be exercised in the early diagnosis of nosocomial bloodstream infections.

Keywords: *Acinetobacter spp.*; Bloodstream infection; C- Reactive protein; Procalcitonin

Özet

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde sık görülen ve önemli bir bölümü mortalite ile sonlanan enfeksiyonlardır. Prokalsitonin kan dolaşımı enfeksiyonların erken tanısında kullanılan bir biyobelirteçtir. Salınımının farklı yollarla olması nedeni ile farklı etkenlerce oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında kandaki seviyesi farklı düzeylerde olabilmektedir. Bizde *Acinetobacter spp.* etkenli nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında prokalsitonin iyi bir belirteç olup olmadığını göstermek amacı ile çalışmamızı planladık. Çalışmamızda nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan 145 hastanın 214 bakteriyemi epizodu değerlendirildi. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler, *Acinetobacter spp.* ve *Candida spp.* olarak dört gruba ayrıldı. Tanı anında, 3. ve 7. günlerde prokalsitonin, C-reaktif protein, nötrofil/ lenfosit oranı ve lökosit değerlerine bakıldı. Tanı anında bakılan prokalsitonin değeri ortalaması 11,7±21,8 ng/ml ile en yüksek gram negatif bakteri grubunda idi. Gram pozitif *STUDT* bakterisi grubunda ortalama prokalsitonin değeri 2,8±6,44 ng/ml, *Candida spp.* grubunda 2,5±3,35 ng/ml ve *Acinetobacter spp.* grubunda ise 3,5±12,1 ng/ml olarak tespit edildi. 4 grup arasında PCT değerleri açısından anlamlı fark saptandı. *Acinetobacter spp.* etkenli nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında tanı anında kan prokalsitonin düzeyi diğer etkenlere oranla beklenildiği kadar artmadığı tespit edilmiştir. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanısında bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter spp.*; C-reaktif protein; Kan dolaşımı enfeksiyonları; Prokalsitonin

Correspondence:

Ayşegül SEREMET KESKİN
University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Antalya, Turkey
e-mail: aseremetkeskin@yahoo.com

Received 09.11.2022 Accepted 20.01.2023 Online published 06.02.2023

Seremet Keskin A, Sarionder Gencer E, Ince Toprak G, Demir Onder K, Is Procalcitonin An Accurate Marker in the Diagnosis of Acinetobacter-Induced Bacteremia?, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):275-281 Doi: 10.20515/otd.1201806

1. Introduction

The incidence of nosocomial infections (NI) has increased in recent years due to the prolonged life expectancy, newly developed techniques, prolonged stay in the intensive care unit (ICU), and the high number of invasive procedures applied. Among the causative agents of NI, *Acinetobacter spp.* are common since they can survive for a long time in hospital environments and can colonize the hands of hospital staff, the patient's environment, and the equipment used.

Nosocomial bloodstream infections (NBSI) develop 7-8 times more frequently in ICUs than in other hospital units. It ranks 3rd among ICU infections (1). NBSIs need to be well managed in terms of diagnosis and treatment. Since the treatment is urgent, they have a high mortality rate and are difficult to diagnose, so making a quick decision and starting empiric treatment is necessary. Although blood culture is the gold standard in diagnosing bacteremia, the time needed for the results could be late to initiate treatment. Hence, there is a need for biomarkers that will guide the clinician in the diagnosis of bacteremia and enable us to make the diagnosis quickly and accurately.

Procalcitonin (PCT) is a prohormone biomarker that can be used in the diagnosis of bacteremia and is released from thyroid C cells, which begins to increase in response to infection in 2-6 hours, peaks at 6-12 hours, and has a half-life of 24 hours (2). It is known that bacteremias caused by gram-negative agents increase more than those caused by gram-positive agents (3). In recent studies, PCT values are examined according to NBSI agents (4). Since it has been experienced in clinical practice that the PCT level does not increase sufficiently in *Acinetobacter spp.*-induced bacteremias, the present study was designed to investigate the accuracy of this hypothesis.

2. Material and Method

Study design and data collection

The study was performed among patients hospitalized in the 10-bed neurology ICU between January 2020 and November 2021 in

our hospital, which is a tertiary hospital. Infectious diseases and clinical microbiology specialists of the patients were retrospectively reviewed from the ICU follow-up forms, and 214 NBSI episodes of 145 patients diagnosed with NBSI were evaluated. Patients diagnosed with NBSI were excluded from the study if more than one agent was grown in their blood culture. In our study, only primary or catheter-related BSIs were evaluated.

Patients with at least 14 days between two bloodstream infection episodes were included. If the causative agent reproduced in the second episode was the same as the first agent between these two episodes, it was also excluded from the study. NBSI were divided into four groups gram-positive bacteria (GPB), gram-negative bacteria (GNB), *Acinetobacter spp.*, and *Candida spp.* PCT, C-reactive protein (CRP), leukocyte, and neutrophil-lymphocyte ratios (N/L ratio) were recorded from the blood tests taken routinely on the day of culture from the patients (Day 0) and on the 3rd and 7th days.

Demographic data, comorbid diseases, growth agents in blood culture, PCT, CRP, N/L ratio, and leukocyte values obtained on the day of blood culture, the 3rd and 7th days, were recorded.

In our hospital, blood is drawn routinely twice a week from patients hospitalized in the Neurology ICU and also for PCT in case of suspected sepsis.

Study population

Patients over the age of 18 who were diagnosed according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bloodstream infection diagnostic criteria were included in the study (5).

Exclusion criteria

Patients under the age of 18 years

Patients without measurement of PCT level on the day of blood culture

Patients with thyroid malignancies

Patients with lung malignancies

Patients with acute pancreatitis

Microbiological methods

Working principle of blood culture

The BACTEC 9240 automatic blood culture system was used to perform the blood culture (Becton Dickinson, SARKS, MD, USA). Whole blood was injected into aerobic blood culture bottles for each blood sample. All positive bottles were pulled out of the machine, and the samples were then subcultured on a regular solid medium for gram staining and further analysis. Then, pathogens and antibiotic sensitivity were determined using the VITEK II compact system (bioMérieux, Lyon, France).

Working principle of PCT

An automatic electrochemiluminescent immunoassay (COBAS E601, RoCH, Switzerland) was used to measure serum PCT levels per the manufacturer's recommendations. Combining the one-step sandwich method with the Enzyme-Linked Fluorescent Assay method allowed the detection of serum PCT. The limit of detection was 0.05 ng/ml.

Statistical analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 package program was used in all statistical analyzes. For statistical significance, $p < 0.05$ was accepted. Quantitative data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) values, and qualitative data as numbers and percentages. Kolomogorov-Smirnow test was used for normality test. ANOVA test evaluated leukocytes, N/L, CRP, and PCT levels on days 0, 3rd and 7th according to the agents of NBSI when the assumption of normal distribution was provided. Kruskal Wallis test was used for non-parametric comparisons. In patients diagnosed with Acinetobacter-mediated nosocomial bloodstream infection, the curve of PCT intersection points was analyzed using Receiver Operating Characteristics (ROC). Sensitivity and specificity (sensitivity and specificity) values of the significant cut-off value were

calculated. In the evaluation of the area under the curve, it was accepted that it was statistically significant in cases where the Type-1 error level was below 5%.

Ethics Committee Approval Approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Antalya Training and Research Hospital with the number 2022-016.

3. Results

A total of 214 bacteremia episodes of 145 patients diagnosed with NBSI in our ICU between January 2020 and November 2021 were included in our study. The mean age of the patients was 70.4 ± 15.7 (26-95) years, 53.1% of the patients were male, and 46.9% were female. The most common reason for hospitalization in the neurology ICU was acute stroke (74.5%). The second most common diagnosis of subarachnoid hemorrhage was found in hospitalized patients (9.7%). 75.9% of the patients had at least one comorbid disease. When the comorbidities were examined, hypertension (HT) was in first place at 44.8%, while diabetes mellitus (DM) was in second place at 31%. The mean duration of hospitalization in the neurology ICU of the patients was 37.6 ± 33.1 (3-181) days. At the end of the follow-up period, 53.8% of the patients were discharged, and 46.2% died. Demographic data of the patients are presented in Table 1.

Two hundred fourteen microorganisms grown in blood cultures were divided into four groups GPB, GNB, Acinetobacter spp, and Candida spp. There were 107 (50%) agents in the GPB group, 45 (21%) in the GNB group, 44 (20.6%) in the Acinetobacter spp group, and 18 (8.4%) in the Candida spp group. The distribution of agents grown in blood cultures is summarized in Table 2.

The mean PCT value measured on day zero was 11.7 ± 21.8 ng/ml, being the highest in the GNB group. The mean PCT value in the GPB group was 2.8 ± 6.44 ng/ml and 2.5 ± 3.35 ng/ml in the Candida spp. group, and 3.5 ± 12.1 ng/ml in the Acinetobacter spp. group. A significant difference was determined between the four groups in terms of PCT values. GPB group,

Acinetobacter spp group, and *Candida* spp. group mean PCT value was lower than the GNB group ($p:0.003$). There was no statistical difference between the PCT values measured on the third and seventh days. There was no significant difference between these four groups regarding WBC, N/L ratio, and CRP values measured on the 0th, third, and seventh days. Laboratory values determined according to the groups are shown in Table 3.

In demonstrating *Acinetobacter* spp bacteremia, the zero-day PCT cut-off value was calculated as 0.69 ng/ml (Figure 1). The PCT value of 0.69 ng/ml was calculated to have a specificity of 44.7% and a sensitivity of 55.9% for *Acinetobacter* spp bacteremia (Table 4).

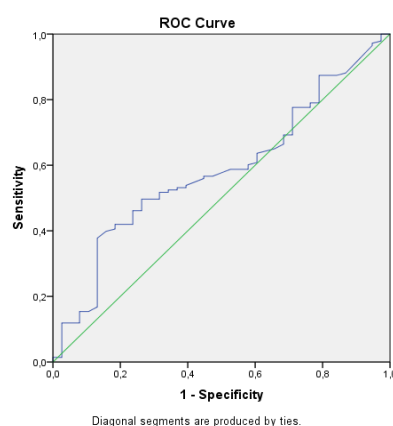


Figure 1. PCT ROC curve in *Acinetobacter* spp group

Table 1. Demographic data of the patients

	mean±SD	Min-Max
Age (years)	70.4±15.7	26-95
Intensive care hospital stay (days)	37.6±33.1	3-181
	Number (n)	Percentage (%)
Gender		
Female	68	46.9
Male	77	53.1
Hospitalization diagnosis		
Subarachnoid hemorrhage	14	9.7
Acute stroke	108	74.5
Myasthenia gravis	1	0.7
Epilepsy	10	6.9
Central nervous system infection	3	2.1
General condition disorder	9	6.2
Underlying disease		
Hypertension	65	44.8
Diabetes mellitus	45	31.0
Coronary Artery Disease	39	26.9
Chronic Kidney Failure	20	13.8
Heart failure	19	13.1
Chronic obstructive pulmonary disease	17	11.7
Malignancy		
Disease outcome	6	4.1
Discharge		
Mortality	78	53.8
	67	46.2

Table 2. Distribution of reproducing agents in blood culture

	Reproduced Agent	Number (n)	Percentage (%)
GPB	<i>Staphylococcus aureus</i>	27	12.6
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	11.2
	<i>Staphylococcus hominis</i>	25	11.4
	<i>Enterococcus faecalis</i>	14	6.5
GNB	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	8.9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	4.2
	<i>Proteus mirabilis</i>	7	3.3
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ,	5	2.3
	<i>Escherichia coli</i>	4	1.9
	<i>Enterobacter spp.</i>	1	0.5
Candida spp.	<i>Candida parapsilosis</i>	7	3.3
	<i>Candida tropicalis</i>	4	1.9
	<i>Candida glabrata</i>	5	2.3
	<i>Candida albicans</i>	2	1.0
<i>Acinetobacter spp.</i>		44	20.6

GPB: gram positive bacteria
GNB: gram negative bacteria

Table 3. Laboratory values determined as per the bacterial groups

	GNB (n=45)	GPB (n=107)	<i>Candida spp.</i> (n=18)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=44)	P
0th DAY					
WBC (10 ³ /mm ³)	13206.7±6797.57	13223.3±5670.14	12305.6±5826.35	11668.2±7452.66	0.537
N/L ratio	19.3±19.43	13.7±17.33	9.1±7.38	9.9±8.13	0.287
CRP (gr/l)	164.9±89.42	147.7±86.36	184.5±109.47	149.7±109.51	0.392
PCT (ng/ml)	11.7±21.08 ^a	2.8±6.44 ^b	2.5±3.35 ^b	3.5±12.19 ^b	0.003*
3rd DAY					
WBC (10 ³ /mm ³)	12479.1±8707.23	12403.0±5600.90	12362.5±5127.29	10842.9±4751.69	0.545
N/L ratio	18.1±12.71	11.9±10.99	6.1±2.88	8.3±4.86	0.101
CRP (gr/l)	116.3±66.33	131.7±9.42	175.7±89.95	115.5±73.07	0.116
PCT (ng/ml)	5.3±8.05	3.1±9.47	2.6±2.66	2.0±4.35	0.369
7th DAY					
WBC (10 ³ /mm ³)	12937.8±8083.25	12404.8±5334.30	11292.3±5774.14	13027.8±5884.05	0.815
N/L ratio	11.0±7.99	9.6±7.00	3.6±2.51	5.5±2.88	0.090
CRP (gr/l)	107.9±65.27	110.3±101.96	155.8±119.15	118.5±92.90	0.474
PCT (ng/ml)	4.5±16.92	2.3±8.87	1.6±2.24	1.8±3.83	0.672

Table 4. Evaluation of PCT intersection points in the presence of *Acinetobacter spp.*-induced bacteremia

Risk factor	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
<i>Acinetobacter spp.</i> bacteremia	0.583 (0.488-0.679)	0.69	0.049	55.9	44.7

4. Discussion and Conclusion

NBSI is a severe life-threatening infection. Bloodstream infections constitute 30-40% of nosocomial infections and are a critical cause of mortality (6). Early diagnosis is vital for timely and appropriate treatment. Although blood culture is the gold standard for diagnosis, considering the time required for blood culture, it may lead to delays in diagnosis and treatment (7).

PCT is a biomarker used for early diagnosis of sepsis, and its use has recently increased for diagnosis and treatment follow-up. It is produced in response to bacterial endotoxins and inflammatory cytokines (8). GNBs and GPBs activate different Toll-like receptor pathways, thereby causing the release of different cytokines that stimulate PCT release (9). Since GNBs cause endotoxin release after cell death, it is thought that PCT may increase the blood level more (10). Therefore, PCT values can be different in blood stream infections (BSI) caused by different agents. In some studies, it has been shown that the increase in procalcitonin is less in infections caused by non-fermentative gram-negative bacteria than in infections caused by the enterobacteriaceae family (11). There is no clear study yet to reveal the reason for this.

Our study revealed that the PCT value increased less in NBSIs caused by *Acinetobacter* spp than in NBIs caused by other GNB agents.

In a study performed in 2013, PCT and CRP values were compared between sepsis groups caused by GNB, GPB, and candida agents. In the study, the mean PCT value was 8.9 ng/ml in the GNB group, 0.73 ng/ml in the GPB group, and 0.58 ng/ml in the candida group (12). Similarly, in a study by Leli et al., the PCT value was significantly higher in GNB-induced BSIs compared to GPB-included BSIs and fungal-induced BSIs (mean 13.8 ng/ml). In the same study, when GNBs were separated by their types, the mean PCT value was 2.2 ng/ml in *Acinetobacter baumannii*-induced BSIs (11). In our study, consistent with the literature, it was revealed that PCT increased more in bloodstream infections caused by GNB than in BSIs caused by GPB and candida spp. A study by Watanebe et al.

showed that individuals infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing (ESBL) strains had more PCT release than those infected with non-ESBL-producing strains; however, they reported that the number of patients was insufficient (13). The present study aimed to examine the PCT value in the colistin-resistant and susceptible *Acinetobacter* spp group, and this evaluation could not be made due to the very low number of resistant *Acinetobacter* spp.

In a study on secondary bacteremias, PCT levels were demonstrated to vary according to the focus of infection (14). In our study, only primary or catheter-related BSIs were evaluated.

In a study from our country, GNB infections were divided into two groups *Acinetobacter* and non-*Acinetobacter*-induced infections. In the *Acinetobacter* group, PCT levels measured 48 hours before, at the time of diagnosis, and 48 hours after diagnosis were significantly lower than in the other group. The mean PCT value measured at the time of diagnosis was found to be 1.6 ± 2.5 ng/ml, and it was stated that the PCT level is not an appropriate marker for diagnosing *Acinetobacter*-induced infections (15). In our study, the mean PCT value in the *Acinetobacter* spp group at the time of diagnosis was 3.5 ± 12.19 . The reason for the difference in PCT cut-off values in various studies can be interpreted as the difference between the blood culture collection time and the time to reach the PCT peak level. It is considered that paying attention to this issue in new prospective studies may yield healthier results. Also, it would be essential to evaluate the patients using antibiotics separately in studies without the infectious diseases specialist evaluating them before PCT is examined. We think that the advantages of our study are that only patients with primary or catheter-related bloodstream infections were included.

In conclusion, it is known that PCT can be used in the early diagnosis of BSIs. We think that PCT increases differ in terms of the agent, causing less PCT increase, especially in *Acinetobacter* spp-induced BSIs compared to

other GNB agents, and this issue should be paid attention to in terms of early treatment.

REFERENCES

1. Yılmaz, E. Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonlar ve kanıta dayalı uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Surgical Nursing-Special Topics*.2019; 5: 27-36
2. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2021
3. Gao Q, Li Z, Mo X, et al. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to the early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *J Clin Lab Anal* . 2021;35: e23927
4. Lin JC, Chen ZH, Chen XD. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns. *Burns*. 2020;46:182-189
5. Centers for Disease Control and Prevention. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). Atlanta: CDC; 2018; 4(1):34-39
6. İşeri A, Çınar B, Düzgaya DS. et al. Ulusal Damar Erişimi Yönetimi Rehberi. 2018
7. Yan ST, Sun LC, Jia HB, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am. J. Emerg. Med*. 2017;35:579-583
8. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 39:206-217
9. Kumar S, Ingle H, Prasad DVR, et al. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. *Crit. Rev. Microbiol*. 2013; 39:229-246
10. Thomas-Ruddel DO, Poidinger B, Kott M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care* 2018; 22:128
11. Leli C, Ferranti M, Moretti A, et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers* 2015;2015:1–8
12. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin. Exp. Med*. 2013;13: 165-170
13. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, et al. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial blood culture findings. *Int J Gen Med* 2016;9:325-31
14. Yan ST, Sun LC, Jia HB, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med* 2017;35:579-83
15. Şimsek Z. O. Is procalcitonin a good marker for Acinetobacter infections?.*ACMJ*.2021;3:1-4

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of the Republic of Turkey Ministry of Health University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital. (Decision no: 2/10, Date: 20.01.2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: GSE, KSA Concept: KSA, İG Design: KSA, ÖDK. Data Collection or Processing: GSE, İG Analysis or Interpretation: KSA, ÖDK Literature Search: İG, CA Writing: KSA

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Beliefs About Depression and Antidepressants: is There a Relationship with Attachment Style or Personality Characteristics?

Antidepresanlar ile İlişkili Mitlerin Bağlanma Stilleri ve Kişilik Özellikleri ile İlişkisi

İmran Gökçen Yılmaz Karaman, Melike Ezerbolat Özates

¹Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Eskişehir, Turkey

²Psychiatrist. Private Office, İstanbul, Turkey

Abstract

Attitudinal barriers can be more frequent than structural barriers in depression treatment. Understanding attitudinal barriers are the first step to overcome. We aimed to investigate the relationship between the beliefs about depression, antidepressants with attachment styles, and personality characteristics. A total of 207 participants completed an online survey which consisted of the sociodemographic data form, beliefs about antidepressants and depression questionnaire, Experiences in Close Relationships-Revised, and Ten Item Personality Inventory. False beliefs about depression were related to younger age, lower education level, and male gender ($p<0.05$ each). False beliefs about antidepressants were related to openness to experience personality dimension and anxious attachment style in addition to the male gender and, lower educational level ($p<0.05$ each). Interventions addressing wrong beliefs about depression should provide basic information about the disease. Clinicians aiming to provide proper knowledge about antidepressants should prioritize a trusting relationship.

Keywords: Antidepressant, Depression, Attitude, Stigma, Attachment, Personality

Özet

Depresyon tedavisinde tutum ilişkili engeller yapısal olanlardan daha sık olabilir. Tutum ilişkili engelleri anlamak üstesinden gelmenin ilk adımıdır. Bu çalışma depresyon ve antidepresanlar ile ilgili inançların bağlanma biçimleri ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır. Sosyodemografik veri formu, antidepresanlar hakkındaki inançlar ve depresyon anketi, Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-Gözden Geçirilmiş Formu ve On Maddelik Kişilik Envanteri'nden oluşan çevrimiçi anketi toplam 207 katılımcı doldurdu. Depresyonla ilgili yanlış inanışlar, genç yaş, düşük eğitim düzeyi ve erkek cinsiyet ile ilişkiliydi (her biri için $p<0,05$). Antidepresanlarla ilgili yanlış inanışlar, deneyime açıklık kişilik boyutu, kaygılı bağlanma biçimi, erkek cinsiyet ve düşük eğitim düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (her biri için $p<0,05$). Depresyonla ilgili yanlış inanışları ele alan müdahaleler, hastalık hakkında temel bilgiler sağlamalıdır. Antidepresanlar hakkında doğru bilgi vermeyi amaçlayan klinisyenler, bir güven ilişkisine öncelik vermelidir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, Depresyon, Tutum, Damgalama, Bağlanma, Kişilik

Correspondence:

İmran Gökçen
YILMAZ KARMAN
Eskişehir Osmangazi University,
Faculty of Medicine, Department
of Psychiatry, Eskişehir, Turkey
e-mail: gokcenymz@yahoo.com

Received 17.01.2023 Accepted 06.02.2023 Online published 13.02.2023

Yılmaz Karaman İG, Ezerbolat Özates M. Beliefs About Depression and Antidepressants: is There a Relationship with Attachment Style or Personality Characteristics?, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;282-289 Doi: 10.20515/otd.1236903

1. Introduction

Depression is a common mental health disorder that ranked 12th cause of disability-adjusted life years worldwide in 2019 (1). Even though antidepressants are widely used and provided easily, it has repeatedly been shown that depression is an undertreated disorder. According to a Swedish population-based study, among men with self-reported depression, the rate of antidepressant non-users to users is 5.83, while the rate for women is 3.30 (2). The most critical barriers to depression treatment are structural ones like low income and insurance problems. Additionally, patient attitudes about seeking help and attitudes towards antidepressants, concerns about stigma, and resistance to the diagnosis and medication are important factors (3). Sareen and colleagues stated that attitudinal barriers are more frequent than structural barriers regardless of the health care system (4).

Even though there is research regarding the barriers to depression treatment and self-stigma, the lack of evidence about its relationship with psychological factors continues. Negative attitudes towards mental illnesses and their treatments are also conceptualized as self-stigma if the person with the illness has it (5). Attachment types, both anxious and avoidant, were found to be related to self-stigma (6).

The development of attachment theory by Bowlby gave us a new understanding of our perceptions of objects and the world. Secure attachment leads to possessing a positive view of self and a positive view of others. However, the insecure attachment may cause a negative view of self or/and a negative view of others. Adult attachment characteristics also affect the expression of symptoms and patient-physician relationships (7-10). In addition, attachment styles may influence how people think about drugs and medications since greater attachment security is associated with stronger therapeutic alliances (9).

Personality defines individual differences in characteristic thinking, feeling, and behavior patterns. Several studies revealed the association between personality and health-related behaviors, including medication

adherence (11, 12). The five-factor model of general personality structure is widely used to assess dimensions of personality. Consisting of the domains extraversion, agreeableness, conscientiousness, neuroticism, and openness; the five-factor model gives us a comprehensive understanding of personality (13). Cohen et al. investigated the relationship between medication adherence and personality and revealed extraversion as a significant negative predictor of compliance (14).

Several studies have reported negative attitudes toward psychiatric medications (15, 16). Angermeyer and colleagues investigated public attitudes towards psychotropic medication and found that alternative treatment methods such as yoga, meditation, or natural remedies were preferable to psychotropic medications (15).

It is essential to understand the reasons and correlates of wrong beliefs about antidepressant medications since this may lead to not seeking treatment, discontinuing the treatment, and insufficient adherence to medications in affective and anxiety disorders. In the current literature, several studies have reported wrong beliefs and negative attitudes about psychotropic medication, yet, knowledge regarding the reasons for those negative and prejudiced thoughts is limited. Therefore, we hypothesized that wrong beliefs about antidepressants are relevant to insecure attachment style and personality dimensions. In this study, we aimed to investigate the association between misbeliefs, adult attachment style, and personality.

2. Materials and Methods

Inclusion criteria of the present study were being 18 years old or older and being 65 years old or younger, high school graduate or higher education level, and volunteering to participate in the study. Psychiatrists and psychiatric nurses, and psychologists were excluded from the study. Researchers used a simple random sampling method and cross-sectional research design. The online survey link includes the scales used and has been expanded from social media platforms. Data

collection was completed between February 16, 2021, and February 28, 2021. Before the study, approval was obtained from the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Eskisehir Osmangazi University. The study was carried out in line with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. All participants gave informed consent, and researchers preserved patient anonymity.

Measurements

Sociodemographic data form: Created by the researchers, the form aims to record the sociodemographic variables of the person, such as age, gender, education level; additionally, previous mental illness, and psychiatric treatment.

Beliefs about antidepressants and depression questionnaire: Two researchers with experience in psychiatry outpatient clinics synthesized common biases with the information from these web pages: <https://www.urmc.rochester.edu/behavioral-health-partners/bhp-blog/march-2019/myths-about-antidepressants.aspx> and <https://www.psychologytoday.com/us/blog/nurturing-self-compassion/201802/5-depression-myths-we-need-stop-believing-today>. As can be seen in Table 1, the questionnaire has eight items, and for every item, there are three choices: "True," "False," "I have no idea."

Experiences in Close Relationships-Revised (ECR-R): The scale developed by Fraley et al. (2000) measures the avoidant attachment and anxious attachment sub-dimensions with 18 questions each (17). It presents a 7-point Likert evaluation to the participant. According to the study of Selçuk and colleagues, the scale is valid and reliable in the Turkish sample (18).

Ten Item Personality Inventory: Developed by Gosling and colleagues, the scale measures five essential personality traits: extraversion, agreeableness, conscientiousness, neuroticism/ emotional stability, and openness to experience (19). It is graded with a seven-point Likert type. Turkish validity and reliability study was conducted by Atak (20).

Statistical Analysis

We calculated the sample size using the G Power program. Comparing the answers to the questionnaire questions and the scale/subscale scores, the effect size was received as 0.25, type I error level 0.05, and power level 80%. Consequently, at least 159 participants must be included in the study. SPSS version 22.0 was used for the analysis of the data obtained. Descriptive statistics were used for the analysis of sociodemographic data. The chi-square test was used to analyze categorical data, the difference between the two means was evaluated with an independent samples t-test, and the difference between the means of three independent groups was calculated by one-way analysis of variance (ANOVA).

3. Results

A total of 207 people participated in the study. The age range of the participants was 18-65; the mean age was 38.24 (± 11.90). 67.1% ($n = 139$) of the participants were female and 32.9% ($n = 68$) were male. 58.0% ($n = 120$) were married, 42.0% ($n = 87$) were single, 52.7% ($n = 109$) had children. Considering participants' educational status, 17.4% ($n = 36$) of them were high school graduates, 60.9% ($n = 126$) were university graduates, and 21.7% had a master's degree or more. 33.8% ($n = 70$) of the participants had jobs in the health sector. 20.8% ($n = 43$) had a previous mental illness, and 53.6% ($n = 111$) had a family relative with a previous psychiatric disorder.

There was no statistically significant difference between men and women regarding sociodemographic data such as age, education level, and mean monthly income ($p > 0.05$ for each). In addition, when the scale scores of women and men were compared, no difference was found between the two groups regarding personality traits subscales and attachment traits ($p > 0.05$ each). Finally, there was no statistically significant difference between men and women regarding a previous psychiatric illness ($p > 0.05$).

Age: Those who chose the option "I have no idea" in the item that says "Once you use an antidepressant, you need to continue for life" had older mean age than the others ($F = 3.696$, $p = 0.026$). Those answering "True" to the item "A person must have a reason to be depressed." had older mean age than those answering "False" ($F = 7.989$, $p < 0.001$).

Gender: The proportion of men who believed that antidepressants would cause personality changes was significantly higher than women ($\chi^2 = 8.474$, $p = 0.014$). More men than women believed that strong enough people would not be depressed ($\chi^2 = 26.719$, $p < 0.001$). A higher proportion of men than women thought that a person must have a reason to be depressed ($\chi^2 = 6.223$, $p = 0.045$). A higher rate of men than women believed that depression could be ended by the person when desired ($\chi^2 = 14.296$, $p = 0.001$).

Education: The answers given to the question about the belief that antidepressants will cause personality change were related to the education level ($\chi^2 = 16.139$, $p = 0.003$). High school graduates answered less "False" than those with higher education, and they marked more "I have no idea" than university graduates ($p < 0.05$ for each). There was a significant relationship between believing that a person needs a reason for depression and education level ($\chi^2 = 10.772$, $p = 0.029$). Those with a master's degree and higher education level opposed this claim at a higher rate than high school graduates ($p < 0.05$).

Psychological characteristics: The relationship between the answers to the questionnaire and personality traits and attachment types was analyzed (Table 1). False beliefs about antidepressants were associated with higher openness to experience scores and higher anxious attachment scores.

4. Discussion

As Castaldelli-Maia et al. stated in their review, perceptions of attitudes toward

depression and antidepressants have different dynamics and different consequences (21). Thus, here we would like to discuss our results separately.

Beliefs about depression: In our sample, younger participants were less likely to have stigmatizing beliefs about depression. Sirey et al.'s study showed that among the patients with depression, younger ones had more significant perceived stigma (22). Age may affect depression-related stigma (21).

The present study shows gender differences in terms of beliefs about depression. Men are more likely to have stigmatizing beliefs about depression, like: "strong enough people would not be depressed," "a person must have a reason to be depressed," and "depression could be ended by the person when desired." The findings were consistent with Griffiths et al.'s study, stating that men had a higher stigma associated with depression (23). It may be related to masculinity inhibiting men from engaging in the help-seeking process (24). Likewise, traditional masculinity is associated with male suicide (25).

In terms of education level, participants showed different attitudes toward depression. Higher education level was associated with less stigmatizing beliefs. Griffiths et al. stated that a lower education level was associated with stigmatizing depression (23). Persons with higher education levels may get better information about mental health.

Our findings showed no relation between psychological characteristics and beliefs about depression. However, Castaldelli-Maia et al. stated that it indicates emotional weakness; it may be affected by the culture (21).

Stigma towards psychiatric disorders, in this case, depression, is a severe public health problem even though it seems like it does not harm therapeutic adherence as the stigma against antidepressants (21).

Table 1. Relationship between the beliefs about antidepressants and depression and, psychological characteristics.

Beliefs about antidepressants and depression questionnaire Variable	Number of participants (%)	Ten Item Personality Inventory				Experiences in Close Relationships-Revised		
		Openness to experience	Conscientiousness	Extraversion	Agreeableness	Neuroticism	Attachment-related avoidance scale	Attachment-related anxiety scale
1. Antidepressants are addictive.	76 (%36.7)	F=0.358 p=0.700 7.00 ± 2.41	F=0.135 p=0.874 8.07 ± 1.74	F=0.096 p=0.909 8.28 ± 2.01	F=0.895 p=0.410 8.73 ± 2.32	F=2.572 p=0.079 8.40 ± 2.33	F=0.159 p=0.853 2.78 ± 0.90	F=2.200 p=0.113 3.49 ± 1.10
ii. False	79 (%38.2)	6.73 ± 2.01	7.96 ± 1.22	8.18 ± 1.92	8.56 ± 2.11	9.18 ± 1.95	2.82 ± 1.15	3.45 ± 1.15
2. Once you start using antidepressants, you need to continue for a lifetime.	52 (%25.1)	F=3.207 p=0.043 6.71 ± 3.36	F=2.229 p=0.110 7.98 ± 1.40	F=0.812 p=0.445 8.15 ± 1.48	F=1.048 p=0.352 8.19 ± 2.44	F=1.840 p=0.161 8.71 ± 2.19	F=0.465 p=0.629 2.72 ± 1.13	F=4.595 p=0.011 3.09 ± 1.09
ii. True	14 (%6.8)	8.14 ± 1.83	7.21 ± 2.00	8.35 ± 1.86	9.21 ± 1.92	9.64 ± 3.15	2.92 ± 0.99	i-iii: 0.012 4.03 ± 1.25
iii. I have no idea	146 (%70.5)	6.82 ± 2.17	8.07 ± 1.50	8.30 ± 1.94	8.56 ± 2.24	8.82 ± 2.13	2.81 ± 1.02	3.41 ± 1.09
3. Antidepressants cause personality changes.	47 (%22.7)	F=3.880 p=0.022 6.42 ± 2.46	F=0.367 p=0.693 8.04 ± 1.08	F=2.890 p=0.058 1.55 ± 0.22	F=0.716 p=0.490 8.23 ± 2.47	F=1.175 p=0.311 8.40 ± 1.92	F=0.487 p=0.615 2.66 ± 1.20	F=4.215 p=0.016 3.04 ± 1.12
i. True	33 (%15.9)	7.39 ± 2.13	8.09 ± 1.95	7.93 ± 2.23	8.27 ± 2.69	9.18 ± 2.98	2.90 ± 0.99	3.71 ± 1.36
ii. False	113 (%54.6)	6.81 ± 2.11	7.93 ± 1.44	8.30 ± 1.81	8.65 ± 2.11	8.84 ± 1.92	2.75 ± 1.07	3.39 ± 1.05
iii. I have no idea	61 (%29.5)	F=1.917 p=0.150 6.54 ± 2.51	F=0.230 p=0.794 8.09 ± 1.20	F=0.425 p=0.654 8.21 ± 1.72	F=0.252 p=0.778 8.45 ± 2.35	F=2.876 p=0.059 8.45 ± 2.11	F=0.584 p=0.559 2.78 ± 1.08	F=4.972 p=0.008 3.16 ± 1.09
i. True	27 (%13.0)	7.55 ± 2.62	8.18 ± 2.18	8.00 ± 2.25	8.37 ± 3.00	8.92 ± 3.16	2.98 ± 1.06	3.97 ± 1.39
ii. False	136 (%65.7)	6.78 ± 2.08	7.99 ± 1.39	8.30 ± 1.82	8.61 ± 2.15	8.97 ± 1.94	2.74 ± 1.09	3.33 ± 1.06
6. People who are strong enough don't get depressed.	44 (%21.3)	F=0.026 p=0.974 6.50 ± 2.45	F=0.858 p=0.425 7.95 ± 1.16	F=1.216 p=0.298 8.09 ± 1.70	F=0.673 p=0.511 8.38 ± 2.19	F=0.966 p=0.382 8.09 ± 2.04	F=1.014 p=0.365 2.80 ± 0.95	F=2.095 p=0.126 3.14 ± 1.02
i. True	33 (%15.9)	6.90 ± 2.59	8.21 ± 1.31	8.42 ± 2.04	8.72 ± 2.36	8.90 ± 2.30	2.56 ± 0.84	3.16 ± 1.12
ii. False	158 (%76.3)	6.81 ± 2.18	8.00 ± 1.55	8.24 ± 1.82	8.55 ± 2.23	8.82 ± 2.10	2.81 ± 1.10	3.46 ± 1.14
iii. I have no idea	16 (%7.7)	6.81 ± 2.34	7.62 ± 0.71	7.56 ± 1.67	7.93 ± 2.59	8.06 ± 2.56	2.96 ± 1.06	2.96 ± 0.85
7. A person must have a reason to be depressed.	89 (%43.0)	F=0.180 p=0.835 6.71 ± 2.61	F=0.180 p=0.835 7.97 ± 1.71	F=0.195 p=0.835 8.28 ± 1.90	F=0.814 p=0.445 8.30 ± 2.49	F=1.771 p=0.173 8.92 ± 2.47	F=1.463 p=0.234 2.82 ± 1.10	F=0.022 p=0.978 3.38 ± 1.19
ii. True	97 (%46.9)	6.89 ± 1.92	8.00 ± 1.33	8.30 ± 1.89	8.71 ± 2.11	8.76 ± 1.94	2.68 ± 0.97	3.38 ± 1.11
iii. I have no idea	21 (%10.1)	6.95 ± 2.06	8.19 ± 0.81	7.52 ± 1.28	8.71 ± 2.02	8.00 ± 1.67	3.10 ± 1.24	3.32 ± 0.95
8. Depression is something one can end if when desired.	50 (%24.2)	F=0.580 p=0.561 7.04 ± 2.67	F=0.506 p=0.603 7.94 ± 1.76	F=0.321 p=0.726 8.36 ± 2.13	F=2.045 p=0.132 8.71 ± 2.11	F=0.547 p=0.580 8.64 ± 2.63	F=1.943 p=0.146 2.53 ± 0.95	F=1.683 p=0.188 3.19 ± 1.21
i. True	123 (%59.4)	6.82 ± 2.11	8.08 ± 1.45	8.21 ± 1.87	8.52 ± 2.17	8.91 ± 2.01	2.86 ± 1.10	3.49 ± 1.10
ii. False	34 (%16.4)	6.50 ± 2.06	7.82 ± 0.96	8.02 ± 1.26	7.94 ± 2.41	8.52 ± 2.03	2.86 ± 1.01	3.21 ± 1.03
iii. I have no idea								

Beliefs about antidepressants: Older participants were likelier to choose the option "I have no idea" in the item that says, "Once you use an antidepressant, you need to continue for life." Kessing et al. also found that age is the main predictor for knowledge that bipolar and depressive patients have about antidepressants (26). Studies conducted on the general population also showed that older people had less correct knowledge about antidepressant medications and were more critical towards depression treatment (27, 28).

Male participants also had more likely to think antidepressants may cause personality changes. We know that gender shapes men's help-seeking attitudes and experiences of depression (29). Stereotypic male role was also significantly related to negative attitudes toward help-seeking (29). Antidepressants are known to fix depressive moods and anxiety. However, decreasing emotional vitality is a disturbing experience related to antidepressant medication patients are bothered. We think that decreased emotional vitality may perceive as a personality change in the general population. Gibson et al. also stated that male participants reported conflict about the sexual and emotional adverse effects of antidepressants and the participants stated that antidepressant use was "robbing them of emotional vitality" in their qualitative study (30).

We found that lower educational-level participants thought antidepressants might cause personality change. It is consistent with the results of the study indicated that participants who had a university degree were less likely to think of antidepressants as harmful (31). Blanc et al. also declared that stigma towards antidepressant medication, even in nursing students, and education improves their representations (32). People with a higher education degree may be able to access the correct information.

Individuals with high openness are known to perceive less dangerousness and delay the emotional judgments of others (33). However, to our findings, openness to experience was associated with stigmatizing thoughts such as "Once you start using antidepressants, you

need to continue for a lifetime" and "antidepressants cause personality change," surprisingly. In contrast, Yuan et al. reported that openness to experience and stigma of mental disorders had a negative relationship, and being open-minded may positively affect thoughts about mental disorders and patients with mental disorders (34). Szeto et al. indicated that different facets of personality traits take discrete roles in perceiving situations (35). Further studies designed with facet-level analyses of personality may solve this conflict.

Anxious attachment style was also associated with stigmatizing beliefs about antidepressants. An anxious attachment style is known to lead to a negative self/world image (36). People with anxious attachment styles may experience antidepressants as dangerous as a result of their non-safe world imagination. In their preliminary study, Riggs et al. reported that insecure adult attachment style was related to self-stigma in HIV + adults (37). A study investigating attachment style and mental health stigma among adolescents also revealed a significant relationship between insecure attachment style and stigma (38).

Our study gives a new perspective on stigma and attachment relationships, yet it has some limitations. Our online data collection method brought some advantages and disadvantages. It allowed us to reach a broader spectrum of the community but also produced a bias that only participants with an internet connection got involved in the study. Additionally, psychiatrists, psychiatric nurses, and psychologists were excluded from the present study. However, a simple random sampling method may have supplied a sample with higher education than the general population. Persons with a background in medicine or pharmacy would have good knowledge of depression and antidepressants. Our results should be evaluated by considering those.

5. Conclusions

Since depression is a psychiatric disorder that tends to become chronic and causes disability, effective treatment of depression is vital.

Insufficient adherence to antidepressant medication is a significant barrier to effective depression treatment and is known to be related to stigmatizing beliefs about depression and antidepressant use. This study reveals the relationship between attachment style, personality traits, and beliefs about antidepressant medication, in addition to correlates of wrong beliefs about depression.

In light of this information, interventions addressing wrong beliefs about depression should provide basic information about the disease. Clinicians aiming to provide proper knowledge about antidepressants should prioritize a trusting relationship.

REFERENCES

1. World Health Organization. Methods and data sources for global burden of disease 2000-2019. Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.3. Geneva: World Health Organization; 2020 Last accessed 02.02.2023 https://www.who.int/docs/default-source/global-health-estimates/GlobalBurden_method_2000_2019.pdf
2. Thunander Sundbom L, Bingefors K, Hedborg K, Isacson D. Are men under-treated and women over-treated with antidepressants? Findings from a cross-sectional survey in Sweden. *BJPsych Bull.* 2017;41:145-150.
3. Burman ME, McCabe S, Pepper CM. Treatment practices and barriers for depression and anxiety by primary care advanced practice nurses in Wyoming. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners.* 2005;17:370-80.
4. Sareen J, Jagdeo A, Cox BJ, Clara I, ten Have M, Belik SL et al. Perceived barriers to mental health service utilization in the United States, Ontario, and the Netherlands. *Psychiatr Serv.* 2007;58:357-364.
5. Manos RC, Rusch LC, Kanter JW, Clifford LM. Depression self-stigma as a mediator of the relationship between depression severity and avoidance. *Journal of Social and Clinical Psychology.* 2009;28:1128-43.
6. Cheng H-L, McDermott RC, Lopez FG. Mental health, self-stigma, and help-seeking intentions among emerging adults: An attachment perspective. *The Counseling Psychologist.* 2015;43:463-87.
7. Adams GC, McWilliams LA, Wrath AJ, Adams S, De Souza D. Relationships between patients' attachment characteristics and views and use of psychiatric treatment. *Psychiatry research.* 2017;256:194-201.
8. Ciechanowski PS, Walker EA, Katon WJ, Russo JE. Attachment theory: a model for health care utilization and somatization. *Psychosomatic medicine.* 2002;64:660-7.
9. Diener MJ & Monroe JM. The relationship between adult attachment style and therapeutic alliance in individual psychotherapy: a meta-analytic review. *Psychotherapy (Chic).* 2011;48:237-248.
10. Eng W, Heimberg RG, Hart TA, Schneier FR, Liebowitz MR. Attachment in individuals with social anxiety disorder: the relationship among adult attachment styles, social anxiety, and depression. *Emotion.* 2001;1:365-380.
11. Bogg T & Roberts BW. Conscientiousness and health-related behaviors: a meta-analysis of the leading behavioral contributors to mortality. *Psychological bulletin.* 2004;130:887.
12. Jerant A, Chapman B, Duberstein P, Robbins J, Franks P. Personality and medication non-adherence among older adults enrolled in a six-year trial. *Br J Health Psychol.* 2011;16:151-169.
13. Widiger TA, Lowe JR. Five-factor model assessment of personality disorder. *J Pers Assess.* 2007;89:16-29.
14. Cohen NL, Ross EC, Bagby RM, Farvolden P, Kennedy SH. The 5-factor model of personality and antidepressant medication compliance. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2004;49:106-13.
15. Angermeyer MC, Däumer R, Matschinger H. Benefits and risks of psychotropic medication in the eyes of the general public: results of a survey in the Federal Republic of Germany. *Pharmacopsychiatry.* 1993;26:114-120.
16. Fischer W, Goerg D, Zbinden E, Guimon J. Determining factors and the effects of attitudes towards psychotropic medication. In: Guimón J, Fischer W, Sartorius N (eds): The image of madness: The public facing mental illness and psychiatric treatment. 162-186. Karger, 1999.
17. Fraley RC, Waller NG, Brennan KA. An item response theory analysis of self-report measures of adult attachment. *J Pers Soc Psychol.* 2000;78:350-365.
18. Selçuk E, Günaydin G, Sümer N, Uysal A. Yetişkin Bağlanma Boyutları İçin Yeni Bir Ölçüm: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II'nin Türk Örnekleminde Psikometrik Açidan Değerlendirilmesi [A New Scale Developed to Measure Adult Attachment Dimensions: Experiences in Close Relationships-Revised (ECR-R) - Psychometric Evaluation in a Turkish Sample]. *Türk Psikoloji Yazıları.* 2005.
19. Gosling SD, Rentfrow PJ, Swann Jr WB. A very brief measure of the Big-Five personality domains. *Journal of Research in personality.* 2003;37:504-28.
20. Atak H, Kapçı EG, Çok F. Evaluation of the Turkish version of the multi-measure agentic personality scale. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2013;26:36.
21. Castaldelli-Maia JM, Scomparini LB, Andrade AG, Bhugra D, de Toledo Ferraz Alves TC, D'Elia G. Perceptions of and attitudes toward antidepressants:

- stigma attached to their use--a review. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199:866-871.
22. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, et al. Perceived stigma as a predictor of treatment discontinuation in young and older outpatients with depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:479-481.
23. Griffiths KM, Christensen H, Jorm AF. Predictors of depression stigma. *BMC Psychiatry.* 2008;8:25.
24. Seidler ZE, Dawes AJ, Rice SM, Oliffe JL, Dhillon HM. The role of masculinity in men's help-seeking for depression: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2016;49:106-118.
25. Coleman D, Feigelman W, Rosen Z. Association of High Traditional Masculinity and Risk of Suicide Death: Secondary Analysis of the Add Health Study. *JAMA Psychiatry.* 2020;77:435-437.
26. Kessing LV, Hansen HV, Demyttenaere K, Bech P. Depressive and bipolar disorders: patients' attitudes and beliefs towards depression and antidepressants. *Psychol Med.* 2005;35:1205-1213.
27. Fisher LJ & Goldney RD. Differences in community mental health literacy in older and younger Australians. *International journal of geriatric psychiatry.* 2003;18:33-40.
28. Yoder CY, Shute GE, Tryban GM. Community recognition of objective and subjective characteristics of depression. *Am J Community Psychol.* 1990;18:547-566.
29. Good GE, Dell DM, Mintz LB. Male role and gender role conflict: Relations to help seeking in men. *Journal of counseling psychology.* 1989;36:295
30. Gibson K, Cartwright C, Read J. Conflict in men's experiences with antidepressants. *American journal of men's health.* 2018;12:104-16.
31. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM. Belief in the harmfulness of antidepressants: results from a national survey of the Australian public. *J Affect Disord.* 2005;88:47-53.
32. Blanc J-V, Mouchabac S, Nuss P, Malandain L, Lapidus N, Ferreri F. The effects of education in psychiatry on attitudes towards antidepressants in nursing students: A cross-sectional study. *Nurse education in practice.* 2020;45:102781.
33. Brown SA. The contribution of previous contact and personality traits to severe mental illness stigma. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation.* 2012;15:274-89.
34. Yuan Q, Seow E, Abidin E, et al. Direct and moderating effects of personality on stigma towards mental illness. *BMC Psychiatry.* 2018;18:358.
35. Szeto AC, O'Neill TA, Dobson KS. The association between personality and individual differences and stigma toward people with mental disorders. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation.* 2015;18:303-32.
36. Levy KN, Ellison WD, Scott LN, Bernecker SL. Attachment style. *J Clin Psychol.* 2011;67:193-203.
37. Riggs SA, Vosvick M, Stallings S. Attachment style, stigma and psychological distress among HIV+ adults. *J Health Psychol.* 2007;12:922-936.
38. Zhao W, Young RE, Breslow L, Michel NM, Flett GL, Goldberg JO. Attachment style, relationship factors, and mental health stigma among adolescents. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement.* 2015;47:263.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Eskisehir Osmangazi University (Decision no:05, Date: 26.01.2021)

Informed Consent: All participants gave informed consent online.

Authorship Contributions: Conceptualization İGYK; Data curation, İGYK, MEÖ; Funding acquisition, N/A; Investigation, İGYK, MEÖ; Methodology, İGYK; Project administration, İGYK, MEÖ; Supervision, İGYK, MEÖ; Writing--original draft, İGYK, MEÖ, Writing--review & editing, İGYK, MEÖ.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Evaluation of the Relationship Between ABO Blood Group Distribution and Clinical Features in Long-Term COVID-19 Patients: A Retrospective Study

Uzun Dönem COVID-19 Hastalarında ABO Kan Grubu Dağılımı ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir Çalışma

¹Yaşar Bildirici, ²Anıl Uçan, ³Şebnem Eker Güvenç, ⁴Uğur Bilge

¹ Eskişehir City Hospital, Department of Pediatrics, Eskişehir, Turkey

² Eskişehir City Hospital, Department of Internal Medicine, Eskişehir, Turkey

³ Eskişehir City Hospital, Department of Family Medicine, Eskişehir, Turkey

⁴ Eskişehir Osmangazi University, Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

Abstract

This study investigates the associations of ABO blood groups on long-term COVID patients who applied to the COVID-19 Follow-up Center. New co-morbidities after COVID-19 were also evaluated. Methods: This study was designed retrospectively with patients admitted to COVID-19 Follow-up Center between December 13, 2020, and November 1, 2021. The study sample consisted of 502 patients divided into four groups according to their blood types. Patients were analyzed according to their symptoms and our findings after COVID-19 by blood group variable. Newly diagnosed co-morbidities were recorded from patient's files, and the drug history of the patients was investigated. A total of 502 COVID-19 patients were retrospectively analyzed, and the mean age was 55.5(±13.2) years. Patients were predominantly female (263/502) (52.4%). While long-term COVID-19 symptoms were observed in 76.9% of the patients, extreme fatigue (46.2%) and ongoing shortness of breath (32.9%) were observed most frequently. No relationship was found between other prolonged symptoms of the disease and blood groups except heart palpitation with blood groups A and B compared to AB and O (p=0.048). In addition, there was no significant difference in the ongoing symptoms and inflammatory parameters like C-Reactive Protein and Lymphocyte count. This study demonstrated no difference between blood types and long-term COVID-19 patients' clinical features.

Keywords: COVID-19; ABO Blood Group; Signs and Symptoms

Özet

Bu çalışma, COVID-19 İzlem Merkezine başvuran uzun süreli COVID hastalarında kan grupları arasındaki ilişkilerin araştırılmasını amaçlamaktadır. COVID-19 sonrası yeni komorbiditeler de değerlendirilmiştir. Bu çalışma, 13 Aralık 2020 ile 01 Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 İzlem Merkezi'ne başvuran hastalar ile retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmanın örneklemini, kan gruplarına göre 4 gruba ayrılan 502 hasta oluşturdu. Hastalar kan grubu değişkenine göre COVID-19 sonrası semptomlarına ve bulgularına göre analiz edildi. Hasta dosyalarından yeni tanı konulan ek hastalıklar kaydedildi ve hastaların ilaç öyküsü araştırıldı. Toplam 502 COVID-19 hastası retrospektif olarak incelendi ve yaş ortalaması 55,5(±13,2) idi. Hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (263/502) [%52,4]. Hastaların %76,9'unda uzun süreli COVID-19 semptomları görülürken, en sık aşırı yorgunluk (%46,2) ve devam eden nefes darlığı (%32,9) görüldü. Uzun süreli COVID semptomları değerlendirildiğinde, AB ve O'ya kıyasla A ve B kan grupları ile ilişkili tek semptom kalp çarpıntısıydı (p=0,048). Hastaların kan grupları ile hastalığın semptomları ve seyri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıca devam eden semptomlarda ve C-Reaktif Protein ve lenfosit sayımı gibi inflamatuvar parametrelerde anlamlı fark yoktu. Bu çalışma, kan grupları ile uzun süreli COVID-19 hastalarının klinik özellikleri arasında fark olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; ABO kan grubu sistemi; Belirti ve bulgular

Correspondence:

Anıl UÇAN
Eskişehir City Hospital, Department of Pediatrics, Eskişehir, Turkey
e-mail: anil-ucan@hotmail.com

Received 09.01.2023 Accepted 09.02.2023 Online published 20.02.2023

Bildirici Y, Ucan A, Eker Güvenç S, Bilge U, Evaluation of the Relationship Between ABO Blood Group Distribution and Clinical Features in Long-Term COVID-19 Patients: A Retrospective Study, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):290-300
Doi: 10.20515/otd.1230770

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first identified in December 2019 in Wuhan, China, as a cause of severe morbidity and mortality. A year later, in December 2020, more than 65 million confirmed cases and more than 1.5 million deaths were reported globally (1). Nowadays, the pandemic reached 608 million cases worldwide as of September 19, 2022 (2). From the onset of the pandemic to the present, in the prediction of disease progression, proven specific biomarkers has not been revealed. Examining the relationship between human blood groups and infectious diseases has been used as a marker from the past to the present (3,4). Several studies on SARS-CoV-1 have shown a relationship between the risk of infection and blood type. O blood group is protective against disease (5). A recent study found a possible relationship between blood group A and COVID-19 infection and mortality, while it was associated with a lower risk of infection and death for group O (6). In addition, another study found that blood group A is more likely to test COVID-19 positive (7). ABO antibody titer is hypothesized to impact the severity of the disease and its complications (8). Group O carriers were substantially less common than group B carriers in COVID-19 patients ($p = 0.001$), indicating that anti-A from O blood groups is more protective than anti-A from B, as previously reported in a study (9). A systematic review and meta-analysis study observed higher mortality in patients with blood type A compared to non-A blood groups in the study (10).

However, studies on the severity and frequency of complications during follow-up are limited. In the long-term patient follow-ups of COVID-19, a need has arisen for the chronic period of clinical management of the disease, possible complication detection, and timely intervention, thus minimizing the uncertainties that COVID-19 patients may experience (11).

This study investigates the associations between ABO blood groups and clinical features in long-term COVID-19. We also aimed to evaluate the clinical outcomes and complications of the disease. Database created

in our center will provide clinicians very valuable information about the future of the follow-up process of COVID-19 patients, full of uncertainty, and the evaluation of severe long-term consequences of the disease.

2. Materials and Methods

Study Participants

The archive records of 502 patients between December 13, 2020, and November 1, 2021, who were diagnosed with COVID-19 at the Eskişehir City Hospital and admitted to the COVID-19 Follow-up center were analyzed retrospectively. A prospective COVID-19 register was created for each SARS-CoV-2 positive patient admitted to the COVID-19 hospital. ABO blood types, which had previously been identified through serological testing in a lab accredited by the Ministry of Health, were obtained from the patient's national identification card. The patient characteristics, laboratory-confirmed blood types, height, weight, co-morbidities (histories of cardiovascular disease, diabetes, hypertension, chronic obstructive lung disease, and other), smoking status, symptoms at diagnosis (fatigue, fever, cough, sore throat, chest pain, shortness of breath, loss of taste and smell, myalgia, headache, loss of appetite, expectoration) and follow-up symptoms associated with long-term COVID-19, follow-up chest X-RAY, treatment of disease (antiviral, antibiotics, steroid, IVIG or other therapies), Intensive Care Unit (ICU) transfer, follow-up dates, and laboratory values were recorded. Related co-morbidities were analyzed as binary variables and included cardiovascular disease (history of coronary artery disease and stroke history), diabetes mellitus, hypertension, and chronic obstructive lung disease (COPD). The blood group of patients analysis result in our database were obtained by e-Pulse application. The e-Pulse is a personal health record system that the Turkish Ministry of Health integrated all the information systems of all health institutions. E-Pulse is an application that people can access their laboratory results, medical images, prescription and medication details, emergency information, diagnosis details,

reports and health records that contain all the examination details via desktop and mobile platforms. People can also share their medical records with their doctor(s) and relatives within specific regulations. The exclusion criteria were inadequate diagnosis, CT images, and missing follow-up records. Thirteen patients from the study were excluded because their blood group information was not evaluated reliably or they couldn't be reached to obtain their information. The clinical outcome was determined as the need for ICU.

Data Sources and Study Size

All patients who met the inclusion criteria during the specified date range were included. The study group at the Eskişehir City Hospital examined the patient's medical records. From electronic medical records, data on clinical features were collected using data collecting forms. Data sources were obtained from patient history and records. A team of doctors with the appropriate training examined the data.

Laboratory Parameters

Laboratory findings were categorized as normal, high or low based on the following reference values: haemoglobin (female: 12.4-16.1 g/dl, male: 13.9-17.7 g/dl), lymphocyte count: $1.07-3.12 \times 10^3/\mu\text{L}$, platelets: $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$, CRP N: $<5 \text{ mg/L}$, Ferritin: 22-322 ng/mL, D-Dimer: $0-550 \mu\text{g/L}$. All the laboratory data were recorded during COVID-19 Follow-up Center admission.

A reverse transcriptase-polymerase chain reaction was used to screen for SARS-CoV-2 using a sample from a nasopharyngeal swab. The patient's sample underwent viral analysis and real-time (Q) PCR tests. Using vNAT solution, the RNA was extracted (Bioeksen, Istanbul, Turkey). The Rotor-Gene Q (Qiagen), LightCycler 480 (Roche), and Biospeedy SARSCoV-2 RT-qPCR kit (Bioeksen) were used for all reactions. Targeting the RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) gene fragment reverse transcription (RT) and rt PCR (QPCR) are carried out by the kit in a single step (RT-

QPCR). Software programs LightCycler 480, and Rotor-Gene Q were used to evaluate the data.

Long-Term Covid-19 Symptoms

We evaluated symptoms occurring in the first 4 weeks after diagnosis. Complaints of the patients were evaluated with literature for association with COVID-19. These complaints are; extreme tiredness, shortness of breath, chest pain or tightness, problems with memory and concentration, insomnia, heart palpitations, dizziness, pins and needles, joint pain, depression and anxiety, tinnitus or earaches, feeling sick, diarrhea, stomach aches, loss of appetite, a high temperature, cough, headaches, sore throat, changes to sense of smell or taste and rashes. Some unspecified complaints are categorized as 'Other'.

Covid-19 Follow-Up Centers

As the pandemic progressed, the need for follow-up of the unknown long-term results of the COVID-19 disease arose (12). The Ministry of Health of the Republic of Turkey has also started a study to detect the long term effects of COVID-19. Certain pilot centers have been selected to establish COVID-19 Follow-Up Centers across the country. In this project, 10 academics from various fields of expertise were appointed, the current situation analysis was made by these experts, and the scientific justifications presented strengthened the establishment of COVID-19 Follow-Up Centers. Our center has started to work as a 2nd pilot center, the information system module to be used has been completed, and it has become operational on December 13 2020.

Ethics

The study was approved by both the Turkish Ministry of Health and the ethics committee at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine (approval number 2020/259) and carried out in compliance with the Declaration of Helsinki principles and all applicable regulations. Due to the retrospective nature of the study and because no identifying

information relating to participants was included, written informed consent was waived. All experimental protocols were conducted according to the Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines.

Statistical Analysis

Continuous data are given as Mean $\pm$ Standard Deviation. Categorical data are given as a percentage (%). Shapiro Wilk's test was used to investigate the suitability of the data for normal distribution. One-way analysis of variance (One-Way ANOVA) was used for cases with three or more groups to compare normally distributed groups. The Kruskal-Wallis H test was used for cases with three or more groups that did not conform to the normal distribution. Fisher Exact Chi-Square analyses were used to analyze the created cross tables, and Cramer's V values were calculated for the level of relationship between categorical data. IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programs were used in the analysis. A value of $p < 0.05$ was accepted as a criterion for statistical significance.

3. Results

A total of 502 COVID-19 patients followed up after their hospitalization in the COVID-19 Follow-Up Center took part in the study. Two hundred and thirty nine (47.6%) of the patients were male, and 263 (52.4%) were female.

Table 1. shows some of the main characteristics of the patients. When all

patients were evaluated, the mean age was 55.5 years ($SD \pm 13.2$). While long-term COVID-19 symptoms were observed in 76.9% of the patients, extreme fatigue (46.2%) and ongoing shortness of breath (32.9%) were observed most frequently. Heart palpitations were more frequent in individuals with blood groups A and B than AB and O when long-term COVID symptoms were assessed ($p = 0.048$). No progression was detected in the patient's follow-up chest X-rays compared to the X-rays during hospitalization. However, the findings persisted in 66 (29.7%) patients. Almost all patients (96%) received Favipiravir treatment during hospitalization. No significant relationship was found between the patient's blood groups and the disease's symptoms and course (Table 1). When the inflammatory markers of the disease and blood groups were compared, no significant difference was found (Table 2). Blood group A was the most common among the patients who applied, with a percentage of 44%. Newly diagnosed comorbid disease after COVID infection was observed in 56.9% of the patients. Hypertension (35.2%) and diabetes (23.3%) were observed most frequently. No significant difference was observed when blood groups and co-morbidity status were compared ($p = 0.553$). Blood groups and newly diagnosed diseases after COVID-19 were compared (Table 3). Diagnoses appeared to be unaffected by blood groups. ($p = 0.168$). When all treatments were compared, no significant relationship was found between blood groups and treatment requirements during the disease ($p = 0.791$). A comparison of blood groups and baseline characteristics of the patients is given in Tables 1 and 2.

Table 1. Clinical characteristics of the patients according to their blood groups

	Blood Types								Cramer's V	p-value (95% CI)
	A		AB		B		O			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Gender										
Male	107	47.6%	22	52.4%	31	41.9%	79	49.1%	0.054	0.696 (0.684-0.707)
Female	118	52.4%	20	47.6%	43	58.1%	82	50.9%		
Co-morbidities	134	59.6%	24	57.1%	37	50.0%	91	56.5%	0.065	0.553 (0.547-0.573)

Diabetes	166	73.8%	32	76.2%	61	82.4%	126	78.3%	0.073	0.447 (0.455-0.480)
Hypertension	83	36.9%	14	33.3%	21	28.4%	59	36.6%	0.056	0.733 (0.722-0.744)
Coroner Artery Disease	26	11.6%	5	11.9%	10	13.5%	14	8.7%	0.054	0.681 (0.669-0.693)
COPD	12	5.3%	0	0.0%	5	6.8%	11	6.8%	0.080	0.355 (0.342-0.367)
Symptoms in Admission	191	84.9%	37	88.1%	63	85.1%	129	80.1%	0.070	0.532 (0.519-0.545)
Fatigue	104	46.2%	23	54.8%	40	54.1%	68	42.2%	0.089	0.262 (0.250-0.273)
Fever	23	10.2%	2	4.8%	6	8.1%	16	9.9%	0.054	0.770 (0.760-0.781)
Cough	72	32.0%	13	31.0%	18	24.3%	46	28.6%	0.059	0.651 (0.638-0.663)
Loss of taste and smell	2	0.9%	0	0.0%	1	1.4%	2	1.2%	0.036	0.906 (0.898-0.913)
Sore throat	24	10.7%	7	16.7%	8	10.8%	25	15.5%	0.075	0.415 (0.403-0.428)
Chest pain	3	1.3%	1	2.4%	1	1.4%	1	0.6%	0.045	0.594 (0.582-0.607)
Expectoration	1	0.4%	1	2.4%	1	1.4%	1	0.6%	0.064	0.342(0.330- 0.355)
Shortness of Breath	28	12.4%	6	14.3%	12	16.2%	21	13.0%	0.038	0.833 (0.823-0.843)
Myalgia	29	12.9%	3	7.1%	9	12.2%	31	19.3%	0.106	0.152 (0.143-0.162)
Loss of Appetite	9	4.0%	2	4.8%	1	1.4%	10	6.2%	0.077	0.394 (0.382-0.407)
Headache	6	2.7%	1	2.4%	4	5.4%	2	1.2%	6	0.280 (0.268-0.291)
Long COVID-19 symptoms	173	76.9%	35	83.3%	63	85.1%	135	83.9%	0.092	0.263 (0.252-0.275)
Extreme tiredness	104	46.2%	22	52.4%	39	52.7%	81	50.3%	0.053	0.717 (0.705-0.728)
Shortness of Breath	74	32.9%	22	52.4%	29	39.2%	54	33.5%	0.115	0.091 (0.083-0.098)
Chest pain or tightness	34	15.1%	3	7.1%	15	20.3%	21	13.0%	0.091	0.262 (0.250-0.273)
Problems with memory and concentration	33	14.7%	8	19.0%	17	23.0%	37	23.0%	0.102	0.142 (0.133-0.151)
Insomnia	26	11.6%	8	19.0%	13	17.6%	19	11.8%	0.081	0.331 (0.319-0.343)
Heart palpitations	28	12.4%	2	4.8%	9	12.2%	8	5.0%	0.126	0.045 (0.040-0.051)
Dizziness	10	4.4%	2	4.8%	5	6.8%	9	5.6%	0.037	0.826 (0.816-0.835)
Pins and needles	5	2.2%	2	4.8%	2	2.7%	3	1.9%	0.050	0.600 (0.587-0.612)
Joint pain	68	30.2%	11	26.2%	26	35.1%	51	31.7%	0.048	0.784 (0.773-0.795)
Depression and anxiety	1	0.4%	1	2.4%	0	0.0%	3	1.9%	0.083	0.278 (0.266-0.289)
Tinnitus or earaches	1	0.4%	0	0.0%	1	1.4%	5	3.1%	0.105	0.154 (0.144-0.163)
Feeling sick, diarrhea, stomach aches, loss of appetite	12	5.3%	1	2.4%	3	4.1%	17	10.6%	0.115	0.119 (0.111-0.127)
A high temperature, cough, headaches, sore throat, changes to sense of smell or taste	61	27.1%	12	28.6%	20	27.0%	47	29.2%	0.022	0.974 (0.970-0.978)
Rashes	6	2.7%	1	2.4%	3	4.1%	8	5.0%	0.058	0.647 (0.635-0.659)
Other	57	25.3%	12	28.6%	21	28.4%	36	22.4%	0.052	0.707 (0.695-0.718)
Control Chest XRAY	66	29.7%	8	19.0%	16	22.2%	46	28.7%	0.080	0.392 (0.380-0.405)
Similar Regression	156	70.3%	34	81.0%	56	77.8%	114	71.3%		

Treatment										
Favipiravir	216	96.0%	40	95.2%	70	94.6%	151	93.8%	0.045	0.757 (0.746-0.768)
Hydroxychloroquine	12	5.3%	1	2.4%	4	5.4%	12	7.5%	0.060	0.707 (0.695-0.719)
Deksametazon	57	25.3%	10	23.8%	15	20.3%	43	26.7%	0.048	0.778 (0.767-0.788)
Pulse Steroid	25	11.1%	4	9.5%	15	20.3%	13	8.1%	0.124	0.068 (0.062-0.075)
Enoxaparin	135	60.0%	25	59.5%	40	54.1%	86	53.4%	0.089	0.341 (0.329-0.353)
Acetylsalicylic acid	6	2.7%	0	0.0%	2	2.7%	3	1.9%	0.052	0.822 (0.812-0.832)
Human Plasma	11	4.9%	3	7.1%	2	2.7%	10	6.2%	0.057	0.630 (0.618-0.643)
IVIG	10	4.4%	2	4.8%	4	5.4%	5	3.1%	0.040	0.788 (0.777-0.798)
Tosilizumab	5	2.2%	0	0.0%	2	2.7%	3	1.9%	0.047	0.858 (0.849-0.867)
Levofloxacin	70	31.1%	18	42.9%	26	35.1%	44	27.3%	0.092	0.233 (0.22-0.244)
Ceftriaxone	20	8.9%	3	7.1%	5	6.8%	15	9.3%	0.034	0.959 (0.954-0.964)
ICU	23	10.2%	9	21.4%	8	10.8%	18	11.2%	0.009	0.510 (0.497-0.523)

Note: $p < 0.05$ is statistically significant.

Abbreviations: CI, confidence interval; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IVIG, Intravenous Immunoglobulin Therapy; ICU, intensive care unit

Table 2. Comparison of basic characteristics and laboratory values of patients according to blood groups

	Blood Type	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p-value (95% CI)
Age, years	A	225	55.56	13.229	20	93	0.063
	AB	42	55.10	16.564	26	88	
	B	74	50.68	13.199	20	85	
	O	161	54.82	14.304	24	90	
Weight, Kg	A	225	80.10	14.900	41	125	0.429
	AB	42	79.81	19.407	46	132	
	B	74	76.45	12.172	49	100	
	O	161	79.41	13.893	46	115	
Height, Cm	A	225	166.85	9.245	150	190	0.778
	AB	42	167.64	8.938	150	181	
	B	74	166.23	8.730	150	187	
	O	161	166.40	8.929	149	193	
Hemoglobin (female: 12.4-16.1 g/dL; male: 13.9-17.7 g/dL)	A	225	13.5467	1.48393	7.50	16.70	0.844
	AB	42	13.4667	1.57954	10.20	17.00	
	B	74	13.6716	1.56595	8.40	18.00	
	O	161	13.4466	1.84993	7.60	17.60	
Lymphocyte (N: 1.7-7.2x10 ³ /μL)	A	225	2250.5778	744.12648	680.00	6390.00	0.998
	AB	42	2209.2857	618.67046	930.00	3950.00	
	B	74	2227.9730	607.05663	860.00	3950.00	
	O	161	2248.9441	716.45861	830.00	5150.00	
Platelets (N: 150-450/μL)	A	225	241804.4444	64790.78265	78000.00	491000.00	0.163
	AB	42	254404.7619	75479.94711	125000.00	475000.00	
	B	74	232328.3784	69410.20714	28300.00	422000.00	
	O	161	254484.4720	71905.32887	60000.00	517000.00	
C-Reactive Protein (N: <1.0 mg/dL)	A	225	8.6933	31.62305	.10	376.00	0.665
	AB	42	11.9929	31.54382	.00	137.00	
	B	74	4.1905	9.25745	.10	55.00	
	O	161	8.4735	24.46255	.10	145.30	
Ferritin (N: 22-322 ng/mL)	A	225	104.348	122.0569	.2	880.0	0.924
	AB	42	120.287	144.9614	.2	657.0	
	B	74	106.192	137.1171	.2	640.0	

D-Dimer (N: 0-550 µg/L)	O	161	105.462	135.3200	.2	1119.0	0.081
	A	225	6.8431	88.67018	.10	1330.00	
	AB	42	1.2029	1.45539	.14	5.70	
	B	74	.7457	1.46096	.19	12.10	
	O	161	.8130	2.00658	.10	22.57	

Table 3. Comparison of newly diagnosed diseases after COVID-19 according to blood groups

	Blood Types									
	A		AB		B		O		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anxiety	9	4.0%	2	4.7%	7	9.4%	1	0.6%	29	5.7%
Obstructive Sleep Apnea Syndrome	1	0.4%	0	0.0%	1	1.3%	2	1.2%	4	0.7%
Type-2 Diabetes	3	1.3%	2	4.7%	0	0.0%	7	4.3%	12	2.3%
Asthma	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	1.2%	2	0.3%
Depression	5	2.2%	2	4.7%	0	0.0%	5	3.1%	12	2.3%
Erectile Dysfunction	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.4%		
Hypothyroidism	3	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	0.5%
Hypertension	6	2.6%	0	0.0%	4	5.4%	3	1.8%	13	2.5%
Coronary Artery Disease	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	1	0.4%	2	0.3%
Congestive Heart Failure	1	0.4%	0	0.0%	1	1.3%	0	0.0%	2	0.3%
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	1	0.4%	2	0.3%
Sleep Disorder	2	0.8%	1	2.1%	0	0.0%	0	0.0%	3	0.7%
Venous Insufficiency	0	0.0%	0	0.0%	1	1.3%	0	0.0%	1	0.1%

4. Discussion

This study tried to reveal the relationship between the blood types of hospitalized patients for COVID-19 and long-term symptoms of COVID-19. ABO blood types have been extensively studied in infectious diseases (13,14). Differences in blood group can increase or decrease host susceptibility to many infections (15,16). Blood group antigens may play a direct role in infection by acting as receptors and/ or can act as a receptor for microorganisms, parasites, and viruses (1). Blood types also in the COVID-19 pandemic due to all its unknowns and unpredictability were investigated as a

biomarker. The first question in this study sought to establish a connection between blood groups and the characteristic features of COVID-19 and its complications (4,6,7,17). Several reports have shown that blood group A has a lower risk for intubation and hospitalization in the intensive care unit (ICU) (7), while blood group AB and B have an increased risk, in contrast.

A population-based cohort study revealed that blood group O is at lower risk of developing progression in COVID-19 (18). Researchers discovered through a meta-analysis that blood group O is a protective factor while blood group A is a partial risk factor for COVID-19

infection (19). This outcome is contrary to that of Mendy et al. (2020), who found blood group variables may not be associated with hospitalization or disease severity in COVID-19 (20).

Data on newly diagnosed diseases after COVID-19 are scarce in the literature. Several reports have shown that Covid-19 confers an increased risk for type 2 diabetes (21). It was reported that COVID-19 can be associated with other abnormalities like potassium disbalance (22). As mentioned in the literature review, COVID-19 can also lead to newly onset hypertension and cardiovascular diseases (23,24). Another source of uncertainty is that blood types can be related to newly diagnosed diseases after COVID-19 infection. ABO blood types and newly diagnosed diseases after COVID-19 were compared, and no significant difference between the two groups was evident. This inconsistency may be due to the limited size of the study. According to our findings, COVID-19 negatively impacts co-morbidities regardless of blood group. So that after the infection, close screening of such patients is essential. Blood pressure, blood glucose, and mental health should be followed up closely.

However, data on blood types and symptom association in COVID-19 are scarce in the literature. A study supported that blood groups are more effective during the disease, but their effect on symptoms at admission is limited (25). Our study showed no evidence of the association between the symptoms at presentation and blood groups. A possible explanation for this might be the study's small sample size. Our findings are contrary to a preprint study. A study found a relationship between the long-term symptoms of the disease and the A blood group (26). These results, however, have demographic limitations and should be confirmed with a large patient series.

The severity of COVID-19 disease has been predicted using various prediction models (27). Several lines of evidence suggest that COVID-19 severity was correlated with elevated levels of inflammatory markers (CRP, D-dimer, and LDH) and WBC (mostly

neutrophils) and decreased levels of lymphocytes and platelets (28–30).

Thus far, a prospective observational cohort study has been conducted to identify people at risk of long COVID (31). Previous research has established no significant relationship between blood groups and inflammatory markers of COVID-19 patients (32). Another report has shown that there is no difference in laboratory parameters between long-term COVID-19 and non-long-term COVID-19 (33). Consistent with the literature, no relationship was found between inflammatory markers of the disease and blood groups. These results match those observed in an earlier study (32). It was stated in the same study that blood groups do affect not only inflammatory markers but also the course of the disease. This implies that standard biochemistry and hematological laboratory tests are insufficient to forecast the long-term progression of COVID-19. According to earlier research, inflammatory mediators may enable us to properly predict the severity of COVID-19 problems and monitor subsequent treatment interventions (34).

Contrary to expectations, several reports have shown no association between ABO blood types and the severity of illness. According to a retrospective study conducted in China, researchers did not find any relationship between blood type and disease severity (35). These results were supported by the study of Barnkob et al, one of the largest scales studies (36). No significant results were obtained when ABO blood groups and ICU hospitalizations were compared in a multicentric study of 7648 patients (32). Consistent with the literature, our research found no significant difference between ABO blood types and ICU hospitalization. One possible explanation is that disease progression depends on multiple variables, such as co-morbidity and viral load.

The generalisability of these results is subject to certain limitations. There are 502 hospitalized patients in our sample, which is comparatively small. Another drawback of this study is that it was conducted in a single center. Additional multi-center surveys are required to determine the relationship between

the ABO blood groups and long-term COVID-19 outcomes. These studies may also lay a solid foundation for future research. In this investigation, several patients' laboratory data were also absent, which posed another obstacle to a thorough analysis.

5. Conclusion

Although blood types have a role in the prediction and prognosis of COVID-19, it was seen in our study that blood types did not affect long-term COVID-19 symptoms and clinical conditions. New symptoms after COVID-19 exposure should be investigated, and close screening of such patients is essential, and large randomized controlled trials may provide more definitive evidence.

REFERENCES

1. Nejadghaderi SA, Saghazadeh A, Rezaei N. Health Care Policies and COVID-19 Prevalence: Is There Any Association? 2022 Jan 1 [cited 2022 Aug 11];52(1):9–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686893/>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 April 22]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Berger SA, Young NA, Edberg SC. Relationship between infectious diseases and human blood type. 1989 Aug [cited 2022 Feb 22];8(8):681–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01963752>
4. Liu Y, Häussinger L, Steinacker JM, Dinse-Lambracht A. Association between the dynamics of the COVID-19 epidemic and ABO blood type distribution. 2021 [cited 2022 February 22];149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407977/>
5. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, Ng MHL, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. JAMA [Internet]. 2005 Mar 23 [cited 2021 Dec 13];293(12):1450–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784866/>
6. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. Clin Infect Dis [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2021 Dec 13];73(2):328–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750119/>
7. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. Nat Commun [Internet]. 2020 December 1 [cited 2022 February 22];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188185/>
8. Shokri P, Golmohammadi S, Noori M, Nejadghaderi SA, Carson-Chahhoud K, Safiri S. The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or development of severe outcomes: A review. Rev Med Virol [Internet]. 2022 January 1 [cited 2022 August 11];32(1):e2247. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2247>
9. Gérard C, Maggipinto G, Minon JM. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. Br J Haematol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Aug 11];190(2):e93–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453863/>
10. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. 2021 July 1 [cited 2022 August 11];48:100785. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309392/>
11. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs [Internet]. October 1, 2020. Available from: <https://pmc/articles/PMC7462626/>
12. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Senthil Kumar N, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? [Internet]. August 10, 2020 p. 139021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360909/>
13. Davison GM, Hendrickse HL, Matsha TE. Do Blood Group Antigens and the Red Cell Membrane Influence Human Immunodeficiency Virus Infection? Cells

- [Internet]. 2020 March 31 [cited 2022 February 24];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244465/>
14. Tyrrell DAJ, Sparrow P, Beare AS. Relation between Blood Groups and Resistance to Infection with Influenza and some Picornaviruses. *Nat* 1968 220:5169 [Internet]. 1968 [cited 2022 Feb 24];220(5169):819–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/220819a0>
15. Hashan MR, Ghazy S, El-Qushayri AE, Pial RH, Hossain MA, Al Kibria GM. Association of dengue disease severity and blood group: A systematic review and meta-analysis. 2021 January 1 [cited 2022 September 2];31(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776660/>
16. Noori M, Shokri P, Nejadghaderi SA, Golmohammadi S, Carson-Chahhoud K, Bragazzi NL, et al. ABO blood groups and risk of human immunodeficiency virus infection: A systematic review and meta-analysis. 2022 May 1 [cited 2022 September 2];32(3):e2298. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2298>
17. Rios M, Bianco C. The role of blood group antigens in infectious diseases. 2000 Apr 1 [cited 2022 Feb 24];37(2):177–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10791886/>
18. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Feb 24];174(3):308–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226859/>
19. Pourali F, Afshari M, Alizadeh-Navaei R, Javidnia J, Moosazadeh M, Hessami A. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis. *New microbes new Infect* [Internet]. 2020 September 1 [cited 2022 September 2];37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32837730/>
20. Mendy A, Keller JL, Apewokin S, Morrow AL. Is Blood Type Associated with COVID-19 Severity? *medRxiv* [Internet]. 2020 August 14 [cited 2022 February 24];2020.08.11.20172676. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.11.20172676v1>
21. Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 9];65(6):949–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292829/>
22. Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Ardalan M, Kolahi AA, et al. A Review on the Possible Pathophysiology of Potassium Abnormalities in COVID-19. *Iran J Kidney Dis*. 2021 November 1;15(6):397–407.
23. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? 2021 May 1 [cited 2022 May 9];5:100025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192289/>
24. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology* [Internet]. 2022 August 1 [cited 2023 January 27];73(7):682. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192289/>
25. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. 2020 October 1 [cited 2021 December 13];509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562665/>
26. Cirulli ET, Schiabor KM, 1 B, Riffle S, Bolze A, Neveux I, et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medRxiv* [Internet]. 2020 December 1 [cited 2023 January 27];2020.10.07.20208702. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.07.20208702v3>
27. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 January 1 [cited 2022 September 2];31(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562665/>
28. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations: systematic review and meta-analysis. 2021 Jun 1 [cited 2022 Sep 2];26(3):107–8. Available from: <https://ebm.bmj.com/content/26/3/107>
29. Kiss S, Gede N, Hegyi PJ, Németh D, Földi M, Dembrovsky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited

- 2022 Sep 2];210(1):33. Available from: [/pmc/articles/PMC7679241/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692530/)
30. Minh LHN, Abozaid AAF, Ha NX, Le Quang L, Gad AG, Tiwari R, et al. Clinical and laboratory factors associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 November 1 [cited 2022 September 2];31(6). Available from: [/pmc/articles/PMC8646520/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692530/)
 31. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. 2021 [cited 2022 Sep 2];27(4):626–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692530/>
 32. Latz CA, Decarlo C, Boitano L, Png CYMM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. 2020 September 1 [cited 2021 December 13];99(9). Available from: [/pmc/articles/PMC7354354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692530/)
 33. Kozak R, Armstrong SM, Salvant E, Ritzker C, Feld J, Biondi MJ, et al. Recognition of long-covid-19 patients in a canadian tertiary hospital setting: A retrospective analysis of their clinical and laboratory characteristics. *Pathogens* [Internet]. 2021 October 1 [cited 2022 September 2];10(10). Available from: [/pmc/articles/PMC8537802/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692530/)
 34. Fouladseresht H, Ghamar Talepoor A, Eskandari N, Norouzian M, Ghezelbash B, Beyranvand MR, et al. Potential Immune Indicators for Predicting the Prognosis of COVID-19 and Trauma: Similarities and Disparities. 2022 January 20 [cited 2022 September 2];12:5788. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35126355/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692530/)
 35. Li J, Wang X, Chen J, Cai Y, Deng A, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Feb 25];190(1):24–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16797>
 36. Barnkob MB, Pottegård A, Støvring H, Haunstrup TM, Homburg K, Larsen R, et al. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. 2020 Oct [cited 2022 February 25];4(20):4990–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33057631/>

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 26, Date: 22.03.2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: A.U. U.B. and Y.B. designed the study and drafted the manuscript. Ş.E.G. and A.U. also made the data analysis and helped to draft the manuscript. And the final version of the manuscript has been reviewed and approved by all co-authors before submission.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgments

We would like to thank all the devoted health workers who cared for their patients during the pandemic

Ogilvie's Syndrome Secondary to Parkinson's disease: A Dangerous Misdiagnosis

Parkinson Hastalığına Sekonder Ogilvie Sendromu: Yanlış Bir Tanı

Aydan Topal, Nazlı Durmaz Çelik, Serhat Özkan

Eskisehir Osmangazi University Faculty
of Medicine, Department of Neurology,
Eskisehir,Turkey

Abstract

Autonomic dysfunction may develop as part of the process of Parkinson's disease (PD). Gastrointestinal dysfunction is also one of the most common manifestations of dysautonomia. Paralytic ileus, which is characterized by severe colonic dilatation without mechanical obstruction, usually develops in PD, called pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). However, causes of mechanical obstruction should be considered in the differential diagnosis. In this study, we aimed to present a PD patient who was initially thought to have Ogilvie's syndrome but was found to have mechanical ileus.

Keywords: Parkinson's disease, Primary dysautonomia, ileus, Colonic pseudo-obstruction.

Özet

Parkinson hastalığının (PH) sürecinin bir parçası olarak otonomik disfonksiyon gelişebilmektedir. Gastrointestinal disfonksiyon da disotonominin en yaygın belirtilerinden biridir. Parkinson hastalığında genellikle kolonda psödoobstrüksiyon (Ogilvie sendromu), olarak adlandırılan mekanik bir obstrüksiyon olmadan ileri derecede kolon dilatasyonu ile karakterize paralitik ileus gelişmektedir. Ancak ayırıcı tanıda mutlaka mekanik obstrüksiyon yapan nedenler düşünülmelidir. Biz bu çalışmada öncelikle Ogilvie sendromu düşünülen ancak kitleye ikincil mekanik ileus saptanan PH hastasını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Primer disotonomi, İleus, Kolonik psödo-obstrüksiyon.

Correspondence:

Aydan TOPAL
Eskisehir Osmangazi University
Faculty of Medicine, Department of
Neurology, Eskisehir,Turkey
e-mail. aydantopal@hotmail.com

Received 28.12.2022 Accepted 04.01.2023 Online published 06.01.2023

Topal A, Durmaz Celik N, Ozkan S, Ogilvie's Syndrome Secondary to Parkinson's disease: A Dangerous Misdiagnosis, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2): 301-305
Doi: 10.20515/otd.1225635

1. Introduction

Autonomic dysfunction is a common, very important and, sometimes devastating feature of Parkinson's disease (PD) (1). Although it is often associated with advanced PD, it has been detected in the bulbus olfactorius, spinal cord, peripheral autonomic ganglia, submandibular gland, cardiac nerves, and enteric nervous system (ENS) before Lewy bodies appear in the Substantia nigra pars compacta (SNc) (2). The enteric nervous system (ENS) involvement is also responsible for gastrointestinal dysmotility that can lead to megacolon or intestinal obstruction, including acute colon pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) (3).

In this study, we present a case of mechanical ileus that developed in a patient with PD and presented as Ogilvie's syndrome.

2. Case

A 59-year-old female patient presented to the emergency department with complaints of inability to pass gas and stool for eight days. She has been followed up with the diagnosis of Parkinson's disease (PD) for 15 years and underwent deep brain stimulation (DBS) surgery four years ago. In her medical history, no additional disease or a history of intra-

abdominal surgery was found other than PD. In her neurological examination, there was mild bradykinesia in her left upper extremity and small shuffling steps and a reduction in the arm swing on the left side during gait. Abdominal examination revealed diffuse tenderness and distension. There was no defense or rebound. Bowel sounds were reduced. Blood hemogram and biochemistry values were normal except for microcytic anemia (Hb: 10.7 (reference value:11,7-15,5 g/dL) MCV: 69 RDW: 17.4). There was the diffuse gas appearance and air-fluid levels on standing straight abdominal X-ray (AXR) (Fig.1). Oral intake of the patient was closed and intravenous fluid therapy was started and a nasogastric tube was inserted. A rectal tube was applied to provide decompression. In the abdominal computed tomography (CT), the rectum was normal, the distal sigmoid colon and other colonic and ileal loops were dilated (Fig.2). In the follow-up, the patient's abdominal distension increased and intestinal obstruction findings continued, was operated on with the suspicion of colonic pseudo-obstruction by general surgery. A 1.5 cm mass in the sigmoid colon was resected in the patient and a diagnosis of colon adenocarcinoma was made as a result of the pathology.



Figure 1. Abdominal X-ray (AXR) shows the diffuse gas appearance and air-fluid levels.

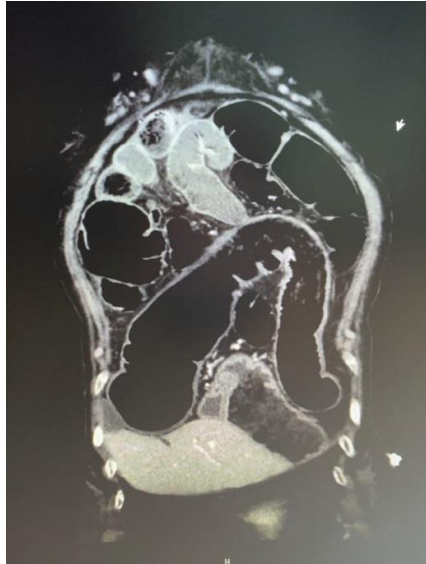


Figure 2. Abdominal computed tomography (CT) shows normal rectum, dilatation of the distal sigmoid colon and other colonic and ileal loops.

3. Discussion

Dysautonomia is a component of the pathogenetic process underlying Parkinson's disease (PD) (4). Constipation is the most common clinical symptom of gastrointestinal (GIT), a dysfunction which is considered a part of autonomic dysfunction. Patients may also suffer from GIT complaints of dysphagia, sialorrhea, flatulence, nausea, vomiting, and gastroparesis as the disease progresses (2).

Although GIT dysfunction is usually reported at the onset of motor symptoms of PD or during disease progression, studies have indicated that patients may develop constipation, in particular, before the onset of motor symptoms of PD (5–8). Studies have revealed Lewy pathology in GIT even years before Lewy bodies appear in SNc in PD and neuronal loss occurs (9–16). Consistent with these clinical and pathological findings, the Braak stage of neuropathological involvement in PD predicts that the autonomic system is involved in the early stages of the disease process (17). Indeed, Lewy bodies have been frequently detected in the autonomic nervous system of individuals with incidental Lewy body disease, presumably reflecting the preclinical stage PD (Braak stages 1-2) (12,17–20).

The enteric nervous system (ENS) plays the most important role in the regulation of the peristaltic reflex of the gastrointestinal tract, and this nervous system is provided by the balance between serotonin 5-HT₄ receptor-mediated excitation and dopamine D₂ receptor-mediated inhibition (2). The vagus nerve is also the most important part of the brain-gut axis that connects the central nervous system to the GIT parasympathetic conduction with vagus nerve brainstem dorsal motor nuclei and ambiguus nuclei also help regulate gastrointestinal motility as sympathetic conduction with fibers from the prevertebral ganglia originating from the thoracic vertebrae (21).

The underlying pathophysiology in PD is the emergence of Lewy bodies in the myenteric plexus where cholinergic and serotonergic (5-HT₄) neurons are densely located. Extra enteric lesions in regions such as the sacral spinal cord (pelvic nerve, etc.), brain stem (dorsal vagal nucleus, Barrington nucleus, etc.), and basal ganglia may also play a role (22).

Ogilvie's syndrome describes an acute colonic pseudo-obstruction responsible for the dilatation of part or all of the colon and

rectum without intrinsic or extrinsic mechanical obstruction in a previously healthy colon (23). This intestinal pseudo-obstruction, also called paralytic ileus, is the most severe presentation of constipation in individuals with PD and constitutes a medical emergency (2). While constipation occurs in up to 81% of PD, there are not many studies on the incidence of intestinal pseudo-obstruction (IPO)(24). In a study conducted for this purpose, the incidence of acute IPO was found to be 2.4% in PD in movement disorders and gastroenterology clinics (25).

Computed tomography (CT) is the best imaging tool with high sensitivity (96%) and specificity (98%) in differentiating obstruction from pseudo-obstruction (3).

Although PD is mostly colonic pseudo-obstruction, conditions that may cause a

mechanical obstruction should not be overlooked in the differential diagnosis. Our case is important because it is colon adenocarcinoma, which is a rare cause of PD colon obstruction.

Mechanical ileus and paralytic ileus are often confused because the symptoms and signs are nonspecific. This situation, which is of critical importance, should be carefully reviewed and evaluated in a comprehensive perspective.

4. Conclusions

Non-mechanical pseudo-obstructive type of colonic obstruction is more frequently observed in patients with Parkinson's disease, but mechanical obstructions that may cause fatal results should not be overlooked in the differential diagnosis.

REFERENCES

1. Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. Vol. 17, Neurotherapeutics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1464–79.
2. Warnecke T, Schäfer KH, Claus I, del Tredici K, Jost WH. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Vol. 8, npj Parkinson's Disease. Nature Research; 2022.
3. Echchikhi M, Essaber H, Sekkat H, Laamrani FZ, Jroundi L. Ogilvie Syndrome Associated to Parkinson's Disease. *Open J Clin Diagn*. 2019;09:65–70.
4. Savica R, Carlin JM, Grossardt BBR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease A case-control study. 2009.
5. Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:15–25.
6. Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EMM. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19:11–6.
7. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J Neurol*. 2004;251(S7):vii18–23.
8. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EMM. Constipation in parkinson's disease: Objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders*. 1997;12:946–51.
9. Jager WADH, Bethlem J. The Distribution Of Lewy Bodies In The Central And Autonomic Nervous Systems In Idiopathic Paralysis Agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:283–90.
10. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol*. 1988;76:217–21.
11. Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, Bertsch R, Cote LJ. Parkinson's disease and megacolon: Concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology*. 1987 Jul 1;37:1253–1253.
12. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. alpha-Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006;32:284–95.
13. Probst A, Bloch A, Tolnay M. New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central? *Eur J Neurol*. 2008 ;15(s1):1–4.

14. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;119:689–702.
15. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol.* 2016 ;79:940–9.
16. Killinger BA, Madaj Z, Sikora JW, Rey N, Haas AJ, Vepa Y, et al. The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease. *Sci Transl Med.* 2018 t 31;10(465).
17. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006 ;396:67–72.
18. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, Apaydin H, Parisi JE, Boeve BF, et al. α -Synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals. *Neurology.* 2006 11;66:1100–2.
19. Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* 2007 ;113:421–9.
20. Minguéz-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, Ortega-Moreno A, Rebollo AC, Gomez-Rio M, et al. Do α -synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: A cohort study. *Neurology.* 2007;68:2012–8.
21. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:338–51.
22. Tateno F, Sakakibara R, Aiba Y, Ogata T, Katsumata M, Matsuoka Y. Recurrent sigmoid volvulus in a patient with Parkinson's disease. Vol. 30, *Clinical Autonomic Research.* Springer; 2020. p. 283–5.
23. Ross SW, Oommen B, Wormer BA, Walters AL, Augenstein VA, Heniford BT, et al. Acute Colonic Pseudo-obstruction: Defining the Epidemiology, Treatment, and Adverse Outcomes of Ogilvie's Syndrome. *Am Surg.* 2016 ;82:102–11.
24. Yokoyama T HI. Ileus in Parkinson's disease. *Neurol Med.* 2007;66:6–11.
25. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Yoshimatsu Y, Takada N, et al. Incidence of emergency intestinal Pseudo-obstruction in Parkinson's disease. Vol. 59, *Journal of the American Geriatrics Society.* 2011. p. 2373–5.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Medical Practices: AA, NDÇ, SÖ. Concept: AA, NDÇ, SÖ. Design: AA, NDÇ. Data Collection or Processing: AA, NDÇ, SÖ. Analysis or Interpretation: AA, NDÇ, SÖ. Literature Search: AA, NDÇ, SÖ. Writing: AA, NDÇ, SÖ.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

Spiral Groove Entrapment Neuropathy Due to Overuse of the Triceps: A Case Report

Triceps Aşırı Kullanımına Bağlı Gelişen Spiral Oluk Tuzak Nöropatisi: Bir Olgu Sunumu

Burcu Ortanca, Onur Armağan

Eskisehir Osmangazi University
Faculty of Medicine, Department of
Physical Medicine and Rehabilitation,
Eskisehir, Turkey

Abstract

Spiral groove entrapment neuropathy is a compression neuropathy that can occur for various reasons due to the superficial course of the radial nerve at the level of the spiral groove. Since repetitive movements play a role in the development mechanism of compression neuropathy, compelling and repetitive movements of the triceps muscle may predispose to spiral groove entrapment neuropathy. In this case, a 61-year-old male patient who developed a low hand after long-term use of a lawnmower is presented. The patient was diagnosed with spiral groove entrapment neuropathy as a result of the physical examination findings performed in our clinic and the requested electroneurophysiological test, magnetic resonance imaging. The patient's motor and sensory deficit completely recovered after 6 weeks as a result of physical therapy and acupuncture treatment.

Keywords: Radial nerve, Entrapment neuropathy, Radial nerve neuropathy

Özet

Spiral oluk tuzak nöropatisi, radial sinirin spiral oluk seviyesinde yüzeysel seyretmesinden dolayı çeşitli nedenlerle meydana gelebilen bir kompresyon nöropatisidir. Kompresyon nöropatisi gelişim mekanizmasında tekrarlayıcı hareketler rol oynadığı için triceps kasının zorlayıcı ve tekrarlayıcı hareketleri spiral oluk tuzak nöropatisine zemin hazırlayabilmektedir. Bu olguda uzun süreli çim biçme makinası kullanımı sonrasında düşük el gelişmiş 61 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hasta kliniğimizde yapılan fizik muayene bulguları ve istenen elektronörofizyolojik test, manyetik rezonans görüntüleme sonucu spiral oluk tuzak nöropatisi tanısı almıştır. Hastanın motor ve duyu defisiti, verilen fizik tedavi ve akupunktur tedavisi sonucunda 6 hafta sonra tamamen iyileşti.

Anahtar Kelimeler: Radial sinir, Tuzak nöropatisi, Radial sinir nöropatisi

Correspondence:

Burcu ORTANCA- Eskisehir
Osmangazi University Faculty of
Medicine, Department of Physical
Medicine and Rehabilitation,
Eskisehir, Turkey
e-mail. burcu-ayik@hotmail.com

Received 27.12.2022 Accepted 23.01.2023 Online published 25.01.2023

Ortanca B, Armağan O, Spiral Groove Entrapment Neuropathy Due to Overuse of the Triceps: A Case Report,
Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):306-310 Doi: 10.20515/otd.1225213

1. Introduction

The radial nerve is the most frequently injured nerve in the upper extremity due to its long and curved structure and its proximity to the humeral shaft posteriorly (1). The radial nerve neuropathy occurs as compressive and noncompressive (2). Non-compression injury of the radial nerve can occur anywhere along its course, but the most common cause is fractures of the humeral shaft (3).

Compressive neuropathy of the radial nerve is more common and is usually caused by occupational or recreational repetitive movements (4). Compression neuropathy develops due to microvascular damage to the nerve and the myelin sheath that is directly related to pressure (1,4,5). Prolonged compression can result in fibrosis, demyelination and even axonal damage (5). The radial nerve often tends to be pinched in the following areas: between the heads of the triceps brachii muscle, in the spiral groove of the humerus, when piercing the lateral intermuscular septum and at the entrance of the supinator muscle (arcade of Frohse) (1,2,6). Compression of the radial nerve in the spiral groove (spiral groove syndrome) accounts for 21% of entrapment neuropathies (7). In short-term mild compression of the radial nerve in the spiral groove, loss of sensation and pain occur in the sensory dermatome areas of this nerve, which are lateral to the elbow, dorsal forearm and dorsoradial of the hand. Pain is exacerbated when traction is applied to the nerve, particularly with elbow extension, forearm pronation, and wrist flexion. With a prolonged compression of the nerve, motor losses also begin to appear. At this level, the triceps muscle function is normal, but the muscles innervated by the radial nerve in the forearm are paralyzed. Although there is paralysis in the supinator and brachioradialis muscles, there is no restriction in elbow flexion and supination movement because the biceps muscle with the innervation of the musculocutaneous nerve is active. The wrist drop deformity characterized by loss of strength in wrist and finger extensors, thumb abductor and extensor is seen (8,9). Diagnosis is mainly established by clinical examination, but electroneuromyographic studies are also used (1,10).

2. Case Presentation

A 61-year-old male patient was admitted to our clinic with the complaint of weakness in the left wrist and fingers, and inability to lift the wrists and fingers suddenly two days ago. The patient did not describe trauma, but she stated that she had been working with a lawnmower for a long time without interruption the day before her complaint stated. He had a history of gastrectomy operation.

On physical examination, there was no active extension of the left wrist and all fingers. Left wrist and whole finger extensor muscle strength was 0/5, left hand 1st finger abductor 0/5, there was no loss of left shoulder and elbow group muscle strength. The patient described hypoesthesia of the left forearm dorsolaterally and dorsal to the first third finger of the hand. The patient's triceps reflex was normoactive.

No abnormal results were detected in the blood tests (hemogram, sedimentation C-reactive protein, biochemistry, vitamin B 12, TSH, tumor markers) of the patient. Electroneuromyography (ENMG) was performed 2 weeks later, and total damage to the radial nerve was detected at the level of the spiral groove. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluations for cervical, left arm and forearm were performed. There was a right foraminal disc protrusion in C5-6 and central protrusions on the bulging floor at all other levels on cervical MRI, but no nerve root compression or myelopathic changes were observed. No bone and soft tissue pathologies were detected in left arm and forearm MRI.

The patient was included in the physical therapy program. As physical therapy, passive range of motion exercises and electrical stimulation to the wrist and finger extensors were applied. Master tung acupuncture was applied to the patient once a week for a total of 3 sessions using the points located in the 33rd region of the forearm. At the end of the 6th week of the patient's wrist and finger extensor muscle strength was 5/5 and there was no sensory deficit. In the 5th month

follow-up ENMG, it was consistent with chronic axonal degeneration with mild involvement of the radial nerve under the left triceps muscle.

3. Discussion

The radial nerve emerges from the posterior cord of the brachial plexus with the junction of the C5-T1 roots and courses behind the humerus between the lateral and medial head of the triceps. It passes through the spiral groove on the posterolateral side of the distal 1/3 of the humerus to the forearm by piercing the lateral intermuscular septum (1). The radial nerve innervates the brachioradialis, extensor carpi radialis longus, and anconeus at elbow level. The extensor carpi radialis brevis is innervated by either the radial nerve or the posterior interosseous nerve, depending on the anatomical variation (11). It is divided into superficial and deep in the forearm. The superficial branch passes under the brachioradial muscle and descends to the back of the hand (1-3). The posterior interosseous nerve (PIS), which is the deep motor branch, runs deep and passes through the arcade of Frohse, which is a fibrous structure on the surface of the supinator muscle. The PIS innervates the supinator muscle, the abductor pollicis longus and all of the wrist and finger extensors, except the extensor carpi radialis longus and brachioradialis (12,13).

Knowing the anatomical course of the radial nerve and the muscles it innervates is very useful in patient evaluation. For example, if there is a loss of strength in the triceps muscle and a decrease in the triceps reflex, a root or plexus lesion may be considered. A lesion at the level of the humeral shaft or spiral groove can be considered in the presence of a drop wrist deformity and sensory deficit when the triceps muscle strength is normal. The drop finger development without sensory loss is typical for PIS syndrome (6). In our case, sensory deficit in the lateral left elbow and dorsal to the first third finger of the hand, drop wrist deformity due to complete loss of wrist and finger extension, being no motor deficit in the triceps and normoactive triceps reflex were suggestive of radial nerve neuropathy at the humerus level.

Injuries of the radial nerve at the level of the humerus; It occurs due to reasons such as humerus fractures, exposure of the arm to external pressure by staying in a bad position for a long time (armrest to the edge of the chair after alcohol or drug use - Saturday night syndrome, use of crutches), repetitive overuse of the triceps muscle, long tourniquet application, compression due to tumoral lesions. In this case, there was no history of crutches, alcohol or drug use and did not describe trauma. In the anamnesis, the patient had long-term use of lawn mowers on the same day.

Nerve conduction studies with ENMG are useful in detecting the anatomical localization of nerve damage. In this way, it can be distinguished between cervical radiculopathies, brachial plexopathies and peripheral nerve lesions and the severity of the damage can be determined (14). The result of the ENMG study performed in this case was consistent with a complete lesion of the radial nerve at the level of the spiral groove.

Plain radiography can be used to detect fractures, dislocations, and bone tumors and pathologies that cause compression (1). With ultrasonography, the structural integrity of the nerve can be evaluated along the nerve course, especially in the area where the nerve is superficial at the level of the spiral groove (15). Magnetic resonance imaging is useful in locating pathologies and neurological diseases associated with nerve damage (16). We also used imaging methods in order not to ignore additional pathologies that may cause radial nerve total damage in the case. Cervical, left arm and forearm MRI evaluations were performed. No etiological pathology was found to explain the low hand deformity.

Conservative treatments are primarily applied in the treatment of compression neuropathy of the radial nerve. Rest, splinting, activity modification, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroid injections, acupuncture, vitamin treatments can be applied initially as conservative treatment (17,18). Dynamic splints that keep the fingers in extension are recommended during the day, while the use of static rest splints is

recommended at night. Range of motion exercises for preventing the development of contracture, and exercise programs ranging from active assistive exercises to resistance exercises according to muscle strength are given. The patient should be trained to avoid prolonged, repetitive elbow extension, forearm pronation, and wrist flexion (19). Surgery is considered for patients who do not respond to treatment despite conservative treatment for three months (20). Decompression surgery and tendon transfer surgeries can be applied in surgical treatment (9,21). In our clinic, the patient was given a static resting splint. Physical therapy and acupuncture were applied to the patient. The

patient did not have any motor and sensory deficits at the end of the treatment.

4. Conclusion

The superficial course of the radial nerve at the level of the spiral groove paves the way for the development of spiral groove entrapment neuropathy. In patients with a complete lesion at the level of the spiral groove of the radial nerve, after excluding other pathologies in the etiology, overuse of the triceps muscle should be questioned and not be ignored. We think that it is important to know that repetitive excessive muscle use may also cause the development of complete compression neuropathy.

REFERENCES

- Bumbasirevic M, Palibrk T, Lesic A, Atkinson H. Radial nerve palsy. *EFORT Open Rev.* 2016 ;1:286-94.
- Dong Q, Jacobson JA, Jamadar DA, et al. Entrapment neuropathies in the upper and lower limbs: anatomy and MRI features. *Radiol Res Pract.* 2012;230679.
- Bodner G, Huber B, Schwabegger A, Lutz M, Waldenberger P. Sonographic detection of radial nerve entrapment within a humerus fracture. *J Ultrasound Med.* 1999 ;18:703-6.
- Neal SJ, Fields KB. Peripheral nerve entrapment and injury in the upper extremity. *Am Fam Physician.* 2010;81:147-5.
- Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2004;14:71-5.
- Demiryürek B. E, Emre U, Demirel E. A, et al. Radial sinir nöropatilerinin retrospektif değerlendirilmesi. *İstanbul Med J.* 2015; 16: 116-8.
- Chhabra A, Deune GE, Murano E, et al. Advanced MR neurography imaging of radial nerve entrapment at the spiral groove: a case report. *J Reconstr Microsurg.* 2012; 28: 263-266.
- Lowe JB, Sen SK. Current approach to radial nerve paralysis. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2002; 110: 1099-112.
- Öksüz Ç. Üst ekstremitelerde tuzak nöropatilerinde rehabilitasyon. *Totbid Dergisi.* 2015; 14: 529-36.
- Alba C. Therapist's management of radial tunnel syndrome. In: Mackin EJ, Callahan AD, Skirven TM, Schneider LH, Osterman AL, Hunter JM, editors. *Rehabilitation of the hand and upper extremity*, 5th ed. St. Louis: Mosby; 2002 p.696-700.
- Abrams RA, Ziets RJ, Lieber RL, et al. Anatomy of the radial nerve motor branches in the forearm. *J Hand Surg Am.* 1997 ;22:232-7.
- Güdemez E. Üst ekstremitelerde görülen periferik sinir kompresyon nöropatileri. *Türk Aile Hekimleri Dergisi.* 2007; 11: 5-12.
- Verhaar J, Spaans F. Radial tunnel syndrome. An investigation of compression neuropathy as a possible cause. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73: 539-44.
- Bevelacqua AC, Hayter CL, Feinberg JH, Rodeo SA. Posterior interosseous neuropathy: electrodiagnostic evaluation. *HSS J.* 2012;8: 184-189.
- Lo YL, Fook-Chong S, Leoh TH, et al. Rapid ultrasonographic diagnosis of radial entrapment neuropathy at the spiral groove. *J Neurol Sci.* 2008 ;271:75-9.
- Furuta T, Okamoto Y, Tohno E, et al. Magnetic resonance microscopy imaging of posterior interosseous nerve palsy. *Jpn J Radiol.* 2009;27:41-44.
- Hammert WC. Radial nerve palsy. Orthopaedic Knowledge Online Journal. http://orthopaedic.aaos.org/oko/article.aspx?article=OKO_HAN026. (date last accessed 6 July 2016).
- Millea PJ. Acupuncture treatment of compression neuropathy of the radial nerve: a single case report of "Saturday Night Palsy". *Journal of Alternative & Complementary Medicine.* 2005; 11: 167-169.
- Cleary CK. Management of radial tunnel syndrome: A therapist's clinical perspective. *J Hand Ther.* 2006;19:186-91.

20. van den Ende KI, Steinmann SP. Radial tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2010;35:1004-6.
21. Ng AB, Borhan J, Ashton HR, Misra AN, Redfern DR. Radial nerve palsy in an elite bodybuilder. *Br J Sports Med.* 2003;37:185-6.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Medical Practices: BO, OA. Concept: BO. Design: BO, OA Data Collection or Processing: BO, OA. Analysis or Interpretation: BO, OA Literature Search: BO, OA Writing: BO, OA .

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

Periodontal Debridmanda Farklı Yaklaşımlar

Different Protocols In Periodontal Debridement

Didar Betül Doğan, Didem Özkal Eminoglu, Oğuzhan Maden

Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Erzurum, Türkiye

Özet

Ağız diş sağlığı genel vücut sağlığını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Oral bölgenin ağız ve diş sağlığının devamlılığının sağlanması için kendine özgü florası vardır. Sistemik ve lokal risk faktörlerinin etkisiyle; sağlıklı oral flora ve immün sistem dengesinin bozulmasıyla ağız içi patojen durumlarla karşılaşılabilir. Oral bölgede görülebilen bu patolojiler arasında da periodontal hastalıklar yüksek prevalansa sahiptir. Ağız ve diş sağlığı genel vücut sağlığını etkileyebildiği gibi genel vücut sağlığı da ağız ve diş sağlığını etkiler. Çok faktörlü olması ve çift yönlü etkilenebilmesi nedeniyle de periodontal hastalıkların tedavisi kritik öneme sahiptir. Diştaşı temizliği ve kök düzeltirme (SRP) adı verilen periodontal tedavi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu derlemenin amacı da periodontal tedavinin altın standardı olarak kabul edilen tedavi protokolündeki güncel yaklaşım olarak görülen tüm ağız diştaşı temizliği ve tüm ağız dezenfeksiyonu değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Periodontal Debridman, Diştaşı Temizliği, Periodontal Hastalıklar

Abstract

Oral and dental health significantly affects general body health and quality of life. The oral region has its own unique flora to ensure the continuity of oral and dental health. With the effect of systemic and local risk factors; Intraoral pathogenic conditions can be encountered with the deterioration of healthy oral flora and immune system balance. Among these pathologies that can be seen in the oral region, periodontal diseases have a high prevalence. Oral and dental health can affect general body health, as well as general body health affects oral and dental health. The treatment of periodontal diseases is of critical importance because it is multifactorial and can be affected in both directions. Periodontal treatment called scaling and root planing is considered the gold standard. The aim of this review is to evaluate full mouth scaling and full mouth disinfection, which is seen as the current approach in the treatment protocol, which is accepted as the gold standard of periodontal therapy.

Keywords: Periodontal Debridement, Scaling, Periodontal Diseases

Correspondence:

Didar Betül DOĞAN
Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Erzurum, Türkiye
e-mail: betdogan96@outlook.com

Received 15.02.2023 Accepted 20.02.2023 Online published 20.02.2023

Dogan DB, Ozkal Eminoglu D, Maden O, Different Protocols In Periodontal Debridement,
Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(2):311-320 Doi: 10.20515/otd.1251559

1. Giriş

Periodontal hastalıklar, yüksek prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu statüsüne ulaşmış olup, diş çevre destek dokularında yıkıma ve diş kayıplarına sebep olabileceği için çiğneme fonksiyonunu ve estetiği olumsuz etkiler. Bu durum genel vücut sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği gibi yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar (1). Periodontal hastalık aynı zamanda inflamatuvar bulaşıcı bir hastalıktır (2). Teşhis edilmemiş, tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilen inflamatuvar özellikli periodontal hastalıklar ağız sağlığını, sistemik sağlığı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (3). Kabul edilen teori ışığında periodontal inflamasyonun konakçı bağışıklık sistemi ile subgingival biyofilm arasındaki disbiyotik etkileşiminden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (4). Oral mikrobiyal flora aslında, bağışıklık sistemi ile simbiyotik bir ilişki içerisinde ve bu denge ile oral sağlığın sürdürülmesini sağlar. Kabul edilen teori ışığında; periodontal hastalıklar mikrobiyal aracılı inflamatuvar bir hastalık olup, oral mikrobiyal flora eksojen patojenlerin girmesinden değil, sağlıklı oral mikrobiyal floranın yapısında değişikliklere yol açan ve konak bağışıklık sistemi ile disbiyotik subgingival biyofilm etkileşiminden kaynaklanır (5,6). Sağlıklı oral floradan, hastalıklı oral flora geçiş sırasında birçok hastalığın aksine mikrobiyal floranın yapısında mikrobiyallerin çeşitliliği ve sayısında değişiklikler olduğu görülmüştür (7). DNA-DNA hibridizasyon tekniklerinin kullanıldığı araştırmalarda, birkaç tür için mikrobiyal sayımların genellikle hastalıkta sağlıktan daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (8). Bununla birlikte, belirli türleri hedef alan çalışmalarda ise, subgingival ortamda mevcut olan toplam çeşitlilik hakkında sınırlı bilgi sağlamıştır. Yakın tarihli moleküler bir araştırmada, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia*'nın periodontitis ile ilişkisini doğrulanmış ve periodontal hastalıkla güçlü ilişkisi bulunan yaklaşık 700 subgingival tür içeren geniş bir mikrobiyal topluluk sınıflandırmıştır

(9). Yakın tarihli bir meta-analizde ise supragingival ve subgingival diş plağı örnekleri analiz edilmiştir. Her ikisinde de 13 farklı tür çok sayıda ve baskın olarak görülmüştür. Örneklenen bu 13 farklı tür içerikli baskın popülasyon; *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, *Haemophilus/Aggregatibacter*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Lautropia* ve *Porphyromonas*'ı içerir (10).

Bunların yanında yapılan çalışmalar sağlıklı oral florada bulunan mikroorganizma popülasyonlarının varlığını ve temel fonksiyonlarını tanımlamıştır. Oral florada bulunan bu yararlı mikrobiyal popülasyonun temel görevi; patojen mikroorganizmaların kolonizasyonu önlemek için fiziksel ve biyokimyasal bariyer oluşturmaktır (11).

Sağlıklı periodontal dokular veya başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, kontrol altında olan, stabil periodontal dokular gram pozitif fakültatif mikroorganizmalar tarafından baskındır. Biyofilm olgunlaşmaya başlayıp periodontal hastalık ilerlediğinde; gram-pozitif fakültatif oral flora, gram negatif anaerobik türlerin baskın olduğu flora doğru kayar (12,13). Periodontal tedavi ile enfeksiyonu kontrol altına almak, gram-negatif mikroorganizmaların baskın olduğu bu disbiyotik ilişkiyi bozmak, konak ve immün sistem arasındaki simbiyotik ilişkiyi yeniden sağlamak için patojen mikroorganizmalara rezervuar olan supragingival ve subgingival eklentilerin uzaklaştırılması gereklidir (14).

2. Periodontal Hastalık Teşhisi

Periodontal hastalıklar inflamatuvar hastalıklar olup, alveolar kemik ve çevre destek dokularda yıkıma neden olan ilerleyici hastalıklardır (15). Alveolar kemikte yıkım meydana geldikten sonra periodonsiyumda meydana gelen hasarı onarmak oldukça zordur. Dolayısıyla erken teşhis ile periodontal hastalıkların olası birçok yıkıcı ve

geri dönüşümsüz etkileri önlenabilir. Erken teşhiste, radyografik belirtiler ancak periodonsiyumda yıkıcı, ilerlemiş hasarlar meydana geldikten sonra ortaya çıktığı için klinik belirtiler kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, özellikle periodontitis olmak üzere periodontal hastalıklar, çoğu zaman herhangi bir semptom göstermeden ilerler ve birçok hasta, periodontal dokularda meydana gelen hasar geri dönüşümsüz bir aşamaya ulaşana kadar da bir uzman diş hekimi kontrolüne gitmeyi ihmal eder. Dolayısıyla periodontal hastalıklarda erken ve doğru teşhis önemlidir (16,17).

Gingivitis ve periodontitise; bölgeye özgü, antimikrobiyallere dirençli olabilen karışık polimikrobiyal dental biyofilmin sebep olduğu bilinmektedir (18). Gingivitis, diş etinin iltihabı olup, yüksek prevalansa sahiptir. Genellikle dental biyofilm birikimi ile başlar. Dişeti kızarıklığı, ödem ve periodontal ataşman kaybının olmaması ile karakterize inflamatuvar bir durum olarak kabul edilir (19,20). Diş kayıplarına direk olarak sebep olmasa bile gingivitisin tedavi edilmesi periodontitisin önlenmesi açısından oldukça önemlidir (21,22).

Gingivitise dişeti marjinde, dişeti sulkusunda veya temizlenemeyen diş ve çevre dokularında biriken mikrobiyal plak ve bu mikrobiyal plaktan üretilen maddeler neden olur ve diğer tüm lokal ve sistemik etyolojik faktörler ise; plak birikimini, plak retansiyonunu artırır veya dişeti dokusunun mikrobiyal dental plağa karşı duyarlılığının artmasına neden olur (23). Tedavi edilmesiyle geri dönüşümlü bir durum olan gingivitisin ihmal edilmesiyle hastalık ilerleyebilir (24).

Bir diğer periodontal hastalık olan periodontitis ise, periodontal ataşman kaybıyla sonuçlanan, mikrobiyal ilişkili, konak aracılı inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Sonucunda periodontal bağlantı liflerinin kaybı, bağlantı epitelinin apikale migrasyonu ve dolayısıyla bakteriyel biyofilmin apikale doğru yayılmasına izin veren konak kaynaklı proteinazların aktivasyonuna yol açar. Mevcut oral biyofilmin miktarı klinik tablonun şiddetini

etkiler (25). Klinik ataşman kaybı miktarı periodontitisin ilerleyişini belirlemek açısından önemli bir parametredir (26). Ancak ataşman kaybı teşhis için yeterli parametre olmayıp bunun yanında periodontitisin teşhisinde çeşitli klinik ortak parametreler de gereklidir. Genel olarak periodontitisli hastalarda diş eti inflamasyonu, bir veya daha çok alanda sondalamada kanama (BOP), radyografik kemik kaybı, furkasyon tutulumu, artmış cep derinliği ve/veya ataşman kaybı, dişlerde patolojik mobilité ve migrasyon mevcut olabilir. Dişeti çekilmesi olan hastalarda veya aktif tedaviyi takiben ve periodontal tedavi gören hastalarda idame fazında; ataşman kaybı, 3 mm veya daha az sondalama derinliği görülebilir. Tedaviyi takiben bu hastalar azalmış periodonsiyumda gingival sağlık olarak değerlendirilir. Eğer hastada; ilerlemesi durmuş, ataşman kaybı mevcut ve cep derinliği 3mm ve daha az olan azalmış bir periodonsiyum varlığının inflamasyonu mevcut ise, buna azalmış periodonsiyumda gingivitis denir. Cep derinliği azalmış periodonsiyuma rağmen 3mm'den fazla ve inflamasyon mevcutsa bu hastalar periodontitis olarak değerlendirilir (27,28).

3. Periodontal Tedavi

Periodontal hastalığın tedavisi, hastalığın ilerlemesini önlemeyi, hastalığın semptomlarını en aza indirmeyi, kaybedilen dokuları onarmayı ve hastaların sağlıklı bir periodonsiyumu korumasını desteklemeyi amaçlamaktadır (29). Geleneksel başlangıç periodontal tedavisi dental biyofilm uzaklaştırılmasını, supragingival ve subgingival diş taşı temizliğini ve kök düzleştirmeyi içerir. Haftalık periyotlar halinde birkaç randevuda tamamlanır (30). Cerrahi olmayan periodontal tedavi, yani cerrahi olmayan periodontal debridman, etkilenen kök yüzeylerinden yumuşak ve kalsifiye biyofilm birikintilerini gidermek için ağız hijyeninin iyileştirilmesini ve supragingival ve subgingival diş taşı temizliği ve kök düzleştirmeyi içerir. Bu mekanik tedavinin amacı, hastalıklı periodontal dokuların inflamasyondan arınmış bir duruma geri dönmesine izin vermek ve klinik parametrelerin

iyileştirilmesiyle periodontal dokuları eski haline getirmektedir. Uygulanan tedavinin sonuçları ve sürdürülebilirliği; biyofilmin profesyonel olarak çıkarılması, konak tepkisi, ağız hijyeninin sürdürülmesi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (31).

Holder ve arkadaşları diş taşı temizliği ve kök düzleştirme protokolünden önce biyofilmin uzaklaştırılmasının diş taşı temizliğinin ve kök düzleştirmenin sonuçlarına olan etkisini değerlendirmişlerdir. Diş taşı temizliği ve kök düzleştirme olmaksızın sadece biyofilmin uzaklaştırılmasıyla bile klinik parametrelerde önemli pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Diş taşı temizliği ve kök düzleştirme protokolü öncesi profesyonel biyofilm uzaklaştırılması ile tedavi sonrası sonuçlarında anlamlı bir fark bulunamamış; ancak diş taşı temizliği ve kök düzleştirme ile klinik parametrelerde pozitif farklılıklar bulunmuştur. Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre; esas olarak 'diş taşı temizliği ve kök düzleştirme' yoluyla gerçekleştirilen cerrahi olmayan periodontal tedavi, yani periodontal debridman, periodontal hastalık tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve periodontitis, diş taşı temizliği ve kök düzleştirme olmaksızın supragingival olarak evde veya profesyonel plak çıkarılmasıyla tedavi edilemez (32).

1982'de yapılan başka bir çalışmada ise; Palson ve Caton Rhesus maymunları üzerinde deneysel periodontitis oluşturmuşlardır. Bu çalışmanın amacı, azalmış periodonsiyumun rejenerasyon kapasitesini ve periodontal olarak açığa çıkmış kök yüzeyine yeni bağ dokusu bağlanma potansiyelini değerlendirmektir. Ortodontik elastikler kullanılarak iki Rhesus maymununda maksiller merkezi kesici diş çevresinde periodonsiyumda deneysel yıkım oluşturulmuştur. Bu azalmış periodonsiyumun rejenerasyon kapasitesi, ilgili dişin çekilmesi ve normal bir periodonsiyuma sahip kontralateral kesici dişin sokete nakledilmesiyle araştırılmıştır. Periodontal olarak açığa çıkan bir kök yüzeyine yeni bağ dokusu bağlanma potansiyeli, açıkta kalan bir kökün normal bir periodonsiyuma nakledilmesiyle değerlendirildi. Bu açığa çıkan kökler,

azalmış periodonsiyum oluşturulan bölgeden uzaklaştırılan kesici dişlerdi. Kontrol numuneleri ise, kalan maksiller ve mandibular kesici dişlerin çıkarılması ve yeniden implante edilmesiyle elde edildi. Yapılan bu işlemlerden kırk gün sonra blok kesitler alınarak histolojik inceleme yapıldı. Normal periodonsiyum içine yerleştirilmiş açıkta kalan kök yüzeyi, kök yüzeyi ile alveolar kemik arasına yerleştirilmiş epitel ile kaplanmıştır. Azalmış periodonsiyum içine yerleştirilen normal kök yüzeyi, periodontal ligament ve suprakrestal bölgelerde bağ dokusu yeniden bağlanmasına sahipti.

Sonuçlar, değişime uğramış/hasarlı kök yüzeyi değişikliklerinin yeni bağ dokusu bağlantısının oluşmasını engellediğini göstermiştir. Dolayısıyla yapılmış çalışmalar gösteriyor ki, supragingival-subgingival diş taşı temizliği ve kök düzleştirme prosedürü kök yüzeyindeki eklentileri ve bakteri popülasyonunu uzaklaştırmada etkilidir ve bu prosedür sağlıklı, kabul edilebilir diş yüzeyi oluşturmada klasik tedavi protokolüdür. (33,34). Ancak tüm bu klasik bilgiler, güncel yaklaşımlarla değişime uğramıştır. Bu klasik bilgilerin ışığında kök düzleştirme sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Modern periodontal tedavinin amacı, bağ dokusunun mümkün olan en geniş ölçüde bağlanmasını sağlayan supragingival ve subgingival temizlik yoluyla biyolojik olarak kabul edilebilir kök yüzeyleri oluşturmaktır. Periodontal tedavinin odak noktası, supragingival / subgingival eklentilerin uzaklaştırılması ve sağlıklı kök yüzeyinin elde edilmesidir. Biyofilm metabolizmasıyla ilişkili endojen kaynakların önemine ilişkin bulgular, tedavi odağımızı biyofilmin ortadan kaldırılmasına doğru kaydırmıştır. Sert ve yumuşak diş ve çevre destek dokusunun mümkün olduğunca korunmasının önemi modern yaklaşımlarda vurgulanmaktadır. Bu modern minimal yaklaşımla, yeniden bağlantı oluşumu korunup desteklenirken aynı zamanda postoperatif hasta konforu da arttırılmaktadır (35).

4. Tüm Ağız Diştaşı Temizliği ve Tüm Ağız Dezenfeksiyon

Cerrahi olmayan periodontal debridman önemli klinik etkilerle sonuçlansa da bazı hastalarda çeşitli nedenlerle yetersiz kalabilmekte ve istenilen sonuçlar elde edilemeyebilmektedir.

Destekleyici farklı debridman seçenekleri veya yardımcı terapilere ihtiyaç duyulabilmektedir (36). Periodontal hastalıklar; konak duyarlılığına, patojen mikroorganizmaların artışına ve yararlı mikroorganizmaların sayısındaki azalmayla ilişkilidir. Patojen mikroorganizmalar sadece ağız mukozasında, periodontal cepte, dilde, tükürükte değil aynı zamanda orofarenks, paranasal sinüslerde de yaşayabilirler. Periodontitis hastalarında da periodontitise sebep olan özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi anahtar patojenlerin dil, mukoza, tükürük ve bademcikler gibi ağız boşluğunda neredeyse bütün yüzeylerde kolonize olabildikleri görülmüştür (37).

Diş taşı temizliği ve kök düzleştirme periodontal hastalıkların tedavisinde yeterli olabilmekte ve çoğu periodontal hastalık cerrahi olmayan tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Ancak, geleneksel diş taşı temizliği ve kök düzleştirme gerçekleştirilen durumlarda periodontal cep içerisinde veya rezervuar görevi gören dil, oral mukoza, farenks, tükürük gibi alanlar üzerinden patojen mikroorganizmalar çoğalıp kümeleşebilir. Dolayısıyla bu durum periodontal hastalığın tekrarlanmasına sebep olabilir (38). Kadranlara bölünerek, bir veya iki hafta aralıklarla yapılan geleneksel periodontal tedavi yönteminde, tedavi tamamlanmadan önce dezenfekte edilmiş bir alanda yeniden enfeksiyon meydana gelebilir (39).

Klorheksidin glukonat, diş hekimliğinde, 20 yıllık tecrübelerden sonra diğer plak önleyici ve antiseptik ajanlar içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Klorheksidin geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Düşük toksisitelidir. Antimikrobiyal aktivitesi, sitoplazmik zara zarar veren anti-mikrobiyal zar aktif tiptedir. (40). Ağız hastalıklarının tedavisi için faydalı, güçlü anti-mikrobiyal etkilere sahip, yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Yapılan çalışmalar klorheksidin glukonat içeren gargaların klinik olarak anti-gingivitis ve anti-plak özelliklerinin olduğunu göstermiştir (41). Bakteriler ve mantarlar üzerindeki etkilerinden dolayı; geniş spektrumlu bir ajandır. Aynı zamanda düşük toksite göstermesi nedeniyle de klinikte uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır (42).

Quirynen ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada, 24 saat içinde tüm ağız dezenfeksiyonunun periodontal tedavinin sonucunu pozitif yönde değiştirip değiştirmediğini hem klinik hem de mikrobiyolojik olarak incelemişlerdir. Periodontitisli on hasta seçilerek rastgele olacak şekilde test ve kontrol grubuna ayrılmıştır. Kontrol grubundaki hastalara iki haftalık aralıklarla kadranlara bölünerek SRP yapılmış ve oral hijyen talimatları anlatılmıştır. Test grubunda ise tüm ağız dezenfeksiyonu, 24 saat içerisinde 2 seansta tamamlanmıştır. Test grubunun randevularının her birinde dil, %1'lik klorheksidin jeli ile bir dakika boyunca fırçalanmış ve %0.2'lik klorheksidin solüsyonu ile iki dakika boyunca çalkalama yapılmıştır. Ayrıca tüm ceplere subgingival klorheksidin (%1) ile irrigasyon yapılmıştır. Test grubundaki hastalara da yine ağız hijyeni talimatları verilmiş ve bu gruptaki hastalar ağız hijyeni uygulamalarının yanında %0.2 klorheksidin solüsyonu ile iki hafta boyunca günde iki kez bir dakika olacak şekilde çalkalama yapmıştır. Başlangıç, bir ve iki ay sonra olacak şekilde klinik parametreler kaydedilmiştir. Test grubu hastaları, her iki takip ziyaretinde de derin cepler için sondalama derinliğinde önemli ölçüde daha yüksek bir azalma göstermiştir. ($p < 0.05$) Bir ay sonraki kontrol randevusunda, test grubunda önemli ölçüde daha düşük spiroket ve hareketli çubuk popülasyonu ölçülmüştür. ($p = 0.01$)

Ayrıca kültür testinde yine test grubunda anlamlı ölçüde daha az miktarda patojen mikroorganizma ölçülmüştür ($p = 0.005$)

(43). Yapılan bu çalışma Tablo1'de özetlenmiştir.

Tablo1. Quirynen ve ark. 1995 / Çalışmadaki hasta grupları ve uygulanan tedavi yöntemleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Tedavi Seçenekleri	Destekleyici Ajan	Tedavi Süresi
Kontrol Grubu	5	SRP (Diştaşı Temizliği-Kök yüzeyi düzleştirme)	Destekleyici ajan kullanımı yok	Ka dra nlar
Test Grubu	5	FMD (Tüm ağız dezenfeksiyon)	%1'lik Klorheksidin jel %0.2'lik Klorheksidin solüsyon	24 saat içerisinde 2 seans

Yakın tarihli araştırmalar, periodontitisi, kadranslara ayrılmış şekilde aralıklı randevularla SRP uygulamasını içeren standart bir tedavi yerine "tek aşamalı tüm ağız dezenfeksiyonu" yoluyla tedavi edildiğinde önemli klinik ve mikrobiyolojik gelişmeler bildirmiştir. Tek aşamalı tüm ağız dezenfeksiyon prosedürü (FMD); periodontal cepler, dil sırtı, tonsiller gibi tüm ağız içi rezervuar görevi gören bölgelere kapsamlı bir klorheksidin uygulamasıyla birlikte 24 saat içinde SRP'yi içerir (44).

Quirynen ve arkadaşları sonraki yıllarda yaptıkları çalışmada ise, tek aşamalı tüm ağız dezenfeksiyon protokolünde klorheksidin kullanımının etkinliğini incelemeyi amaçlamışlardır. Her biri periodontitisli 12 hastadan oluşan 3 grup, 8 aylık bir süre boyunca hem klinik hem de mikrobiyolojik açıdan takip edilmiştir. Kontrol grubundaki hastalara iki haftalık aralıklarla kadranslara bölünerek SRP uygulanmıştır. Diğer 2 gruba ise klorheksidinli ve klorheksidinsiz olmak üzere tek aşamalı full ağız SRP tedavisi yapılmıştır. Bahsedilen bu her iki grubun da tüm ağız tedavisi 24 saat içerisinde tamamlanmıştır. Başlangıç ve 1., 2., 4. ve 8. ay sonunda; plak indeksi, gingival indeks, sondalama derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman seviyeleri kaydedilmiş ve farklı ağız içi rezervuar bölgelerinden mikrobiyolojik örnekler alınmıştır. Ayrıca

anahtar periodontopatojen örnekleri için kültürleme yapılmıştır. Klorheksidinli ve klorheksidin olmadan yapılan SRP tedavilerinin sonucunda, +/- 1,5 mm'lik sondalama derinliğinde azalma ve ataşmanda ek bir kazançla her zaman kontrol grubundan önemli ölçüde daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca mikrobiyolojik açıdan hem FMS (klorheksidin olmadan 24 saat içerisinde tamamlanan tüm ağız SRP tedavisi) hem de FMD (Klorheksidin ile birlikte tüm ağız 24 saat içerisinde tamamlanan SRP tedavisi) uygulanan hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anahtar patojenlerin sayısında azalmada anlamlı farklar görülmüştür. Ancak FMD ve FMS tedavileri uygulanan hasta gruplarının tedavi sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, periodontal hastalıkların tedavisinde 24 saatte tamamlanan tüm ağız dezenfeksiyonunun faydalarının, klorheksidin kullanımının etkisinden ziyade, 24 saat içerisinde tamamlanan tüm ağız SRP tedavisinin etkisinin önemli olduğu görülmüştür. Ek olarak, hareketli mikroorganizmalar ve spiroketler sadece FMD grubunda önemli ölçüde azalırken bu fark tedaviden sonra 2. ay kontrolüne kadar sürerken, 2. ay kontrolünden sonra da bu fark ortadan kalkmıştır (45). Yapılan bu çalışma Tablo2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Quirynen ve ark. 2000 / Çalışmadaki hasta grupları ve uygulanan tedavi yöntemleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Tedavi Seçenekleri	Destekleyici Ajan	Tedavi Süresi
1.Grup: Kontrol Grubu	12	SRP (Diştaşı Temizliği-Kök yüzeyi düzleştirme)	Destekleyici ajan kullanımı yok	Kadranlara bölünerek iki haftalık aralıklarla
2.Grup:	12	FMD (Tüm Ağız Dezenfeksiyon)	%1'lik klorheksidin jel, %0.2'lik klorheksidin solüsyon, %0.2'lik klorheksidin sprej	24 saat
3.Grup	12	FMS (Tüm Ağız Diştaşı temizliği)	Destekleyici ajan kullanımı yok	24 saat

2013 yılında Santos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; tip2 diyabetli periodontitis hastalarında, FMD uygulamalarında klorheksidinin klinik etkilerine bakılmıştır. Eşit hasta sayılı kontrol ve test grubunun her ikisine de 24 saat içerisinde tamamlanan tüm ağız SRP tedavisi uygulanmıştır. Farklı olarak kontrol grubu hastalarına plasebo jel

uygulaması ve plasebo solüsyon ile çalkalama yapılırken test grubu hastalarında ise klorheksidin jel ve klorheksidin solüsyonu ile çalkalama yapılmıştır. Her iki grupta da klinik parametrelerde tedavi öncesine göre anlamlı derecede olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak iki grup arasında klinik parametrelerde anlamlı bir fark bulunamamıştır (46).

Tablo 3. Tabloda yukarıda anlatılan üç farklı tedavi yöntemi özetlenmiştir.

Periodontal Tedavi Seçenekleri	Randevu Planlaması	Destekleyici Ajanların Kullanımı
Diştaşı Temizliği- Kök Yüzeyi Düzleştirme (SRP)	Tüm ağız kadranlara bölünerek 1-2 haftalık aralıklarla tamamlanır.	-
Tüm Ağız Dezenfeksiyon (FMD)	24 saat içerisinde tamamlanmış 1 veya 2 randevu şeklinde tamamlanır.	Klorheksidin jel, solüsyon, sprej
Tüm Ağız Diştaşı Temizliği (FMS)	24 saat içerisinde tamamlanmış 1 veya 2 randevu şeklinde tamamlanır.	-

5. Sonuçlar ve Öneriler

SRP, yani diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme, periodontal hastalıkların tedavisinde altın standart olarak kabul görmüştür. Bu tedavi protokolünün temelinde patojen mikroorganizmaların baskın olduğu, hastalıklı floranın bozulup patojen mikroorganizmalar için rezervuar olan bölgelerin temizlenmesi yatar. Bu anlamda SRP vazgeçilmez tedavi seçeneği olup günümüzde farklı güncel yaklaşımlarla uygulanmaktadır. Tablo 3'te bu derlemede karşılaştırılmak istenen farklı SRP protokolleri özetlenmiştir. SRP tedavisinin kadranlara bölünerek birkaç seans şeklinde uygulanması yerine, 24 saat içerisinde planlanmış protokol olarak uygulanması, temizlenmiş bölgelerin yeniden enfekte olmasını önleyeceği gibi aynı zamanda hem

hasta hem de hekim açısından zaman tasarrufu sağlanmış olur. Aynı zamanda dental tedavi kaygıları/fobileri olan hastalar için de tedavi seans sayılarının azaltılmış olması onların motivasyonu için olumlu sonuçlar sağlayabilir. Diğer bir yandan 24 saat içerisinde tamamlanan full ağız protokolünde destekleyici ajan olarak klorheksidin kullanımı ile inatçı enfeksiyonlar tedavi edilebilir. Aynı zamanda immün sistemi baskılanmış hastalarda veya diyabet gibi yara iyileşmesinin gecikebileceği sistemik rahatsızlıklarda destekleyici antimikrobiyal ajanların kullanımı iyileşmeyi kolaylaştırabilir. Ancak her hasta için 24 saat içerisinde tamamlanan tedavi protokolü uygun olsa bile, antimikrobiyal ajanların kullanımı gerekli olmayabilir. Şartlar sağlanabilirse SRP

protokolünün, klorheksidin kullanımı olsun olmasın, en kısa sürede tamamlanması tedavi sonuçlarını hasta konforu, hasta motivasyonu ve tedavi edilmiş bölgelerin yeniden enfekte olmaması gibi nedenlerden dolayı olumlu etkilemesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44:456-462.
2. Khattri S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, Eachempati P, Kusum CK, Bhat KG, Johnson TM, Lodi G. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD012568.
3. Hobdell M, Petersen PE, Clarkson J, Johnson N. Global goals for oral health 2020. *Int Dent J.* 2003;53:285-8.
4. Baltacıoğlu, E. Konak Modülasyon Terapi Nedir, Periodontal Hastalıklarda Niçin Gereklidir? *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2015; 1:1-8
5. Valm AM. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *J Mol Biol.* 2019;431:2957-2969.
6. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:426-440.
7. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, Gamonal J, Diaz PI. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J.* 2013;7:1016-25.
8. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Dibart S. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. *J Clin Periodontol.* 1991;18:766-75.
9. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK, Podar M, Leys EJ. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J.* 2012;6:1176-85.
10. Mark Welch JL, Rossetti BJ, Rieken CW, Dewhirst FE, Borisy GG. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;3: E791-800.
11. Beasley DE, Koltz AM, Lambert JE, Fierer N, Dunn RR. The Evolution of Stomach Acidity and Its Relevance to the Human Microbiome. *PLoS One* 2015;10: e0134116.
12. Yılmaz D, Altındış M. Sağlık ve Hastalıkta Oral Kavite Mikrobiyotasi. *Biotech&Strategic Health Research* 2018; 2: 9-22
13. Asikainen S, Chen C. Oral ecology and person-to-person transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000. 1999; 20:65-81.
14. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:4-60.
15. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S159-S172.
16. de Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech.* 2018;81:1412-1421.
17. Isola G. Salivary Tests: A New Personalized Approach for the Early Diagnosis of Oral and Periodontal Diseases. *J Pers Med.* 2022 ;12:1636.
18. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013;62:59-94.
19. Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 2000;71:851-2.
20. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S17-S27.
21. Kinane DF, Attström R; European Workshop in Periodontology group B. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:130-1.
22. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16: S1-4.
23. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13:345-59.
24. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 ;3: 17038.
25. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
26. Afacan, Beral. Kronik periodontitisin tedavisinde üç farklı tedavi yaklaşımının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler açısından etkinliklerini

- değerlendirilmesi. Doktora Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 2009.
27. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2015;86:835-8.
 28. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemmons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S74-S84.
 29. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017 ;75:152-188.
 30. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Strom PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD004622. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;6:CD004622.
 31. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:199-238.
 32. Jentsch HFR, Heusinger T, Weickert A, Eick S. Professional tooth cleaning prior to non-surgical periodontal therapy: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2020 Feb;91(2):174-182.
 33. Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol 2000.* 2011 Feb;55(1):167-88.
 34. Bastendorf KD, Strafel-Bastendorf N, Lussi A. Mechanical Removal of the Biofilm: Is the Curette Still the Gold Standard? *Monogr Oral Sci.* 2021; 29:105-118.
 35. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017;75:152-188.
 36. Dirikan Ş., Gürlüman G., Menemencioglu N., Eren B., Noyan Ü., Yılmaz S. Kronik Periodontitiste Başlangıç Periodontal Tedaviye Ek Olarak Yara Örtücü Ajan (PERIOFILM®) Uygulanmasının Klinik ve Biyokimyasal Etkilerinin İncelenmesi. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry.* 2011; 45: 49-57.
 37. Hatipoğlu H. Periodontal ve Sistemik Hastalıklar: Respiratuar Rahatsızlıklar. *Medical Research Reports.* 2021; 4: 31-40.
 38. Ak B., Alkan E., A., İnanc B., "Kronik Periodontitisli Hastalarda Başlangıç Periodontal Tedavisine İlave Olarak Doksisisiklin Kullanımının Dişeti Oluğu Sırasında Bulunan Matriks Metalloproteinaz-1 Seviyelerine Etkisi. *Van Tıp Dergisi.* 2017; 24: 24-28.
 39. Edmiston CE Jr, Bruden B, Rucinski MC, Henen C, Graham MB, Lewis BL. Reducing the risk of surgical site infections: does chlorhexidine gluconate provide a risk reduction benefit? *Am J Infect Control.* 2013;41(5 Suppl): S49-55.
 40. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000.* 1997; 15:55-62.
 41. Arunachalam LT, Sudhakar U, Vasanth J, Khumukchum S, Selvam VV. Comparison of anti-plaque and anti-gingivitis effect of curcumin and chlorhexidine mouth rinse in the treatment of gingivitis: A clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21:478-483.
 42. Ruksakiet K, Hanák L, Farkas N, Hegyi P, Sadaeng W, Czumbel LM, Sang-Ngoen T, Garami A, Mikó A, Varga G, Lohinai Z. Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endod.* 2020;46:1032-1041.
 43. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res.* 1995;74:1459-67.
 44. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000.* 2009; 50:39-51.
 45. Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D. The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol.* 2000;27:578-89.
 46. Santos VR, Lima JA, Miranda TS, Gonçalves TE, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM. Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40:155-62.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları:

Didar Betül DOĞAN: Konsept, Tasarım, Literatür Taraması, Yazma

Didem ÖZKAL EMİNOĞLU: Konsept, Yorum, Yazma
Oğuzhan Maden: Literatür Taraması, Yazma

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir